



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***Evaluación de los efectos de un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos omega-3 de alta calidad procedentes del pescado, como alimento funcional, en una cohorte de sujetos con sobrepeso grado II /obesidad y síndrome metabólico.***

Samara Palma Milla

Madrid 2017



## **Tesis Doctoral**

***Evaluación de los efectos de un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos omega-3 de alta calidad procedentes del pescado, como alimento funcional, en una cohorte de sujetos con sobrepeso grado II /obesidad y síndrome metabólico.***

**SAMARA PALMA MILLA  
ASPIRANTE AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE MADRID**

## **Directores**

**Dra. Carmen Gómez Candela**

**Dra. Bricia López Plaza**



## Certificados

---



D. Carmen Gómez Candela, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefe de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Investigador Principal del Grupo de Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales NUTRinvest® y Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, certifica:

Que el trabajo que se expone en el presente documento, correspondiente a la Memoria de Tesis Doctoral, realizada por la doctoranda Samara Palma Milla, con el título: ***“Evaluación de los efectos de un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos omega-3 de alta calidad procedentes del pescado, como alimento funcional, en una cohorte de sujetos con sobrepeso grado II /obesidad y síndrome metabólico”*** corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Tanto el proyecto de investigación como la presente memoria de Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión y dirección considerando que ambos reúnen los criterios de calidad y de rigor científicos imprescindibles para ser presentada al Tribunal nombrado por la Universidad Autónoma de Madrid con el objetivo de optar al grado de doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado:

Dra. Carmen Gómez Candela  
Madrid, Mayo de 2017





D. Bricia López Plaza, Doctora en Nutrición, Investigador del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Coordinadora del Grupo de Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (NUTRinvest)®, y Colaborador Clínico Docente de la Universidad Autónoma de Madrid certifica:

Que el trabajo que se expone en el presente documento, correspondiente a la Memoria de Tesis Doctoral, realizada por la doctorando Samara Palma Milla, con el título: “***Evaluación de los efectos de un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos omega-3 de alta calidad procedentes del pescado, como alimento funcional, en una cohorte de sujetos con sobrepeso grado II /obesidad y síndrome metabólico***” corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Tanto el proyecto de investigación como la presente memoria de Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión y dirección considerando que ambos reúnen los criterios de calidad y de rigor científicos imprescindibles para ser presentada al Tribunal nombrado por la Universidad Autónoma de Madrid con el objetivo de optar al grado de doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado:

Dra. Bricia López Plaza  
Madrid, Mayo de 2017



## Agradecimientos

---



Termino este proyecto de Tesis Doctoral con la sensación de haber crecido profesional y personalmente.

Ese crecimiento profesional no hubiera sido posible sin el apoyo inconmensurable de todo mi equipo de trabajo en la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital Universitario La Paz.

Quisiera hacer mención especial a mis directoras de tesis Carmen Gómez Candela y Bricia López Plaza que no son sólo las responsables de que iniciara toda esta andadura, sino que me han dirigido, aconsejado y acompañado pacientemente, infatigables, desde los inicios, cuando sólo se trataba de una idea, hasta el día de hoy.

Agradecida a todos mis compañeros, personas que, en el día a día, con sus muestras de apoyo y sus palabras henchidas de ánimo y de confianza han contribuido a que este camino haya sido menos arduo de lo que esperaba: Bea, Marta, Paula y tantos otros nombres con cabida propia en el cuaderno de bitácora de esta experiencia.

Gracias, gracias a todos.

Un proyecto de la envergadura de una Tesis Doctoral no parece factible sino se acompaña de un crecimiento personal que permita marcar con claridad el destino, las necesidades básicas, pero también las técnicas, para dotarlo del máximo rigor científico; prever las dificultades y aprender a afrontarlas; así como del hábito, capacidad de sacrificio, la disciplina y la madurez. Virtudes todas que incorporo a mi día a día gracias a este proyecto.

Y lo más importante: Mi familia, por darme tanto, sin esperar nada a cambio, por su inagotable paciencia, por sus valores.

A mi madre, Carmen, que en paz descansa, por ser mi referente y mi modelo a seguir. A mi padre, Juan Antonio, y a mi hermana, Carmen, pilares fundamentales en mi vida, por mostrarme la senda correcta siempre que me he extraviado. A Ernesto por ser mi compañero de viaje y hacerme feliz cada día. A Eugenia, Josemi, Carmen...

Y mis amigos

Gracias, muchísimas gracias a todos.

Termino este extraordinario proyecto contenta, sabiendo que he disfrutado de todos y cada uno de los pasos dados y de las personas que me han acompañado y que el recorrido ha sido largo, pero indudablemente ha merecido la pena.

No se me ocurre mejor manera de concluir estos agradecimientos que citando a Constatino Cavafis y su poema Ítaca:

*Cuando emprendas tu viaje a Ítaca  
pide que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de experiencias.  
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al colérico Poseidón,  
seres tales jamás hallarás en tu camino,  
si tu pensar es elevado, si selecta  
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.  
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al salvaje Poseidón encontrarás,  
si no los llevas dentro de tu alma,  
si no los yergue tu alma ante ti.*

*Pide que el camino sea largo.  
Que muchas sean las mañanas de verano  
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-  
a puertos nunca vistos antes.  
Detente en los emporios de Fenicia  
y hazte con hermosas mercancías,  
nácar y coral, ámbar y ébano  
y toda suerte de perfumes sensuales,  
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.  
Ve a muchas ciudades egipcias  
a aprender, a aprender de sus sabios.*

*Ten siempre a Ítaca en tu mente.  
Llegar allí es tu destino.  
Mas no apresures nunca el viaje.  
Mejor que dure muchos años  
y atracar, viejo ya, en la isla,  
enriquecido de cuanto ganaste en el camino  
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.*

*Ítaca te brindó tan hermoso viaje.  
Sin ella no habrías emprendido el camino.  
Pero no tiene ya nada que darte.*

*Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.  
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,  
entenderás ya qué significan las Itacas.*





*A mi madre*



## Resumen

---



# Resumen

## Justificación y objetivos

La obesidad constituye actualmente un problema sanitario de primer orden en base a su tendencia epidémica a nivel mundial, la elevada morbi-mortalidad asociada así como los costes sociales y sanitarios.

La obesidad ha de ser entendida como una enfermedad metabólica de carácter crónico y etiología multifactorial en la que participan factores genéticos, factores ambientales (dieta, patrón de actividad física y hábitos de vida) así como la interacción entre éstos también conocido como factores epigenéticos.

En su base fisiopatológica destacan la disregulación de la producción del citoquinas por el tejido adiposo, la respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado y la alteración de los mecanismos reguladores de la ingesta y del balance energético.

El tratamiento de la obesidad debe enfocarse desde una perspectiva multidisciplinar y a largo plazo. El pilar básico esta constituido por los cambios en los hábitos de vida, la intervención dietética, siendo la restricción calórica el elemento clave y la promoción de la actividad física.

El porcentaje de abandono y de fracaso del tratamiento de la obesidad es elevado, y la reganancia ponderal tras la restricción calórica es una constante. La cirugía bariátrica continúa siendo a día de hoy, el tratamiento más efectivo para la obesidad, en términos de pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades si bien, se trata de una alternativa reservada para determinado tipo de pacientes. Por último, disponemos de tratamientos farmacológicos de aparición relativamente reciente tras varios años de una carencia desoladora de fármacos eficaces en el tratamiento de la obesidad.

En base a todo lo anterior, se plantea la posibilidad de ofrecer un tratamiento fisiopatológico para la obesidad, formando parte de la intervención dietética y dirigido a tratar uno de los núcleos importantes de la misma como es la respuesta inflamatoria crónica de bajo grado.

Los alimentos funcionales son aquellos alimentos que han demostrado satisfactoriamente a nivel científico que poseen la capacidad para ejercer efectos beneficiosos sobre una o más funciones del organismo que van más allá de los efectos nutricionales clásicos. Éstos han de ser consumidos en las mismas cantidades en que se consumirían en el contexto de una dieta equilibrada y saludable.

En el campo de la obesidad abundan los alimentos funcionales, en la mayoría de los casos dirigidos a aumentar la sensación de saciedad (alimentos ricos en fibra, de bajo índice glucémico) o a reducir la ingesta de calorías (inulina como sustituto de las grasas).

En términos de salud, y también de enfermedad, los ácidos grasos esenciales Omega-3 y sus derivados intervienen en multitud de procesos fisiológicos y patológicos entre los que se encuentra la respuesta inflamatoria. A los ácidos grasos Omega-3 se le atribuyen una serie de propiedades que podrían ser de utilidad en el tratamiento de la obesidad y que incluyen efectos moduladores de la respuesta inflamatoria, del estrés oxidativo, efectos reguladores de la saciedad, de la composición corporal etc.

Se sabe, a través de las encuestas alimentarias poblacionales, que el patrón alimentario actual a nivel nacional queda muy lejos de cubrir adecuadamente la ingesta diaria recomendada de ácidos grasos Omega-3.

El objetivo del presente estudio piloto fue:

*Evaluar si el aporte de la cantidad de ácidos grasos Omega-3 que, de media, serían necesarios para cubrir la ingesta recomendada, a través de un producto experimental compuesto de aceite de oliva virgen extra y un extracto de ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedentes del pescado producía efectos beneficiosos sobre una batería de parámetros antiinflamatorios, metabólicos,*

*hormonales y de estrés oxidativo en una cohorte de sujetos con obesidad y síndrome metabólico.*

## **Procedimientos y Metodología**

Se trata de un ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos de 8 semanas de intervención.

El estudio posee la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y cumple con todos los preceptos y normativas éticas recogidas en la Declaración de Helsinki. Inscrito en la web de ensayos clínicos del National Institute of Health (NIH) de USA ClinicalTrials.gov con el número de identificación NCT01739998.

Se seleccionaron aquellos pacientes >18 años, con criterios diagnósticos de sobrepeso grado II u obesidad que voluntariamente quisieran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado.

Se excluyeron todos aquellos sujetos con enfermedades graves y/o descompensadas y/o patología mental o ambiente socio familiar que dificultase el compromiso de adherencia. También se excluyeron aquellos que, de forma habitual tomaban suplementos de ácidos grasos Omega-3 o fármacos hipolipemiantes o antiinflamatorios, alérgicos al pescado y embarazadas o en periodo de lactancia entre otros.

La aleatorización se llevó a cabo mediante una tabla generada ex profeso para este proyecto por la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz. Como resultado, cada participante se le asignaba un número de identificación de dos cifras que determinaría qué producto se le asignaba: producto experimental o producto placebo.

Ambos productos Placebo y Experimental fueron envasados de forma que no fuese posible conocer si contenían uno u otro. El sabor se enmascaró mediante la utilización de un aromatizante de naranja. Ni el personal investigador ni los participantes del estudio tuvieron acceso en ningún momento a los códigos que

indicaban el producto que cada sujeto estaba consumiendo. El desenmascaramiento no se produjo hasta el momento de proceder al análisis estadístico de los datos.

La intervención, que duraría un total de 8 semanas, consistía en:

- ✓ Productos de la intervención: Placebo o Experimental del que debían consumir 5 ml diarios en el desayuno, de forma ininterrumpida, durante 8 semanas.
- ✓ Intervención dietética con restricción calórica de 500 kcal sobre el gasto energético calculado para cada paciente. Consejo dietético individualizado dirigido a normalizar el patrón alimentario tanto desde una perspectiva cuantitativa como cualitativa siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
- ✓ Promoción de la actividad física y de cambios en los hábitos de vida.

El producto experimental resulta de la mezcla de aceite de oliva virgen extra (68%) y un concentrado de aceite de pescado rico en DHA y EPA en forma de triglicéridos (22%).

La extracción de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 corrió a cargo de la empresa NUTRA OMEGA BIOTECNOLOGÍA OLEICA SL (NOBO) (La Coruña, España). Los ácidos grasos Omega-3 finalmente obtenidos forman parte de un proyecto desarrollado por el Grupo de Investigación de Tecnología de los alimentos de la Universidad Autónoma de Madrid y suponen la puesta a punto de un proceso complejo y completo de fraccionamiento y concentración de los ácidos grasos Omega-3 que permite obtener un concentrado rico en DHA, y en menor medida de EPA. 5 ml de producto experimental aportarían en total un gramo de ácidos grasos Omega-3 (80%DHA y 15% EPA).

Se realizaron un total de 4 visitas a lo largo del estudio.

La primera, dirigida a seleccionar los candidatos aplicando los criterios de inclusión y exclusión, así como a la firma de consentimiento informado de participación.



La segunda (semana 1) y la cuarta (semana 8) suponen el inicio y el final del estudio, en ellas se realizó toda la batería de pruebas destinadas a medir resultados de eficacia y de seguridad

Y la tercera visita, intermedia, dirigida a corroborar el cumplimiento, a reforzar el consejo dietético y la promoción de actividad física y hábitos saludables así como la revisión del material cumplimentado por el sujeto.

Variables estudiadas: parámetros inflamatorios (PCR, TNF- $\alpha$ , fibrinógeno y adiponectina); perfil lipídico (colesterol total, LDL; HDL; TGs, Apo A-1, Apo B y las ratios Colesterol Total/HDL, LDL/HDL, Apo B/ Apo A-1); estrés oxidativo (FRAP, TBARs); parámetros hormonales (Leptina y Ghrelina); Metabolismo de la glucosa (Glucemia basal, Insulina Basal, Índice HOMA); composición lipídica de la membrana de los hematíes; hemograma y coagulación; perfil hepático; Antropometría y composición corporal (Peso, IMC, Índice de la cintura y composición medida por Impedanciometría bioelectrica, BIA); presión arterial y frecuencia cardíaca; hábitos dietéticos; actividad física; Saciedad; Síntomas depresivos; seguridad y percepción sensorial del producto.

## **Resultados**

Se incluyó un total de 51 pacientes.

La intervención con el producto experimental no produjo cambios significativos en los marcadores inflamatorios, marcadores de estrés oxidativo, metabolismo de la glucosa cuando se comparó con placebo.

La intervención con el producto experimental no produjo cambios significativos en el Colesterol total, LDL, HDL o Triglicéridos cuando se comparó con placebo. Se observó un menor aumento de la ratio Apo B/ Apo A-1 en el grupo experimental ( $p < 0.05$ ).

Se observó un menor descenso de Leptina tras la intervención con el producto experimental cuando se comparó con placebo ( $p < 0.01$ ). El descenso del gasto energético en el grupo experimental fue menor cuando se comparó con placebo ( $p < 0.01$ )

La intervención con el producto experimental se asoció a una menor pérdida de peso y de IMC cuando se comparó con placebo ( $p < 0.05$  en ambos casos). No

se observaron cambios significativos en el índice de la cintura, variables de composición corporal, prevalencia de síndrome metabólico, presión arterial y frecuencia cardíaca.

En el análisis de composición lipídica de la membrana de los hematíes se observó un aumento de la presencia de ácidos grasos Omega-3, de DHA y una disminución de la ratio Omega-6/ Omega-3 ( $p < 0.001$  en los tres casos).

La intervención con el producto experimental no se asoció a una disminución de la sintomatología depresiva, tampoco produjo efectos sobre la saciedad.

A nivel del patrón dietético, la intervención se asoció a un incremento de la ingesta de ácidos grasos Omega-3 y una disminución del índice Omega-6/Omega-3 ( $p < 0.001$  en ambos casos).

El consumo del producto experimental fue seguro y bien tolerado

## **Conclusiones**

El producto experimental, es decir, la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en las dosis necesarias para cubrir la ingesta media recomendada en una población de sujetos con sobrepeso grado II/ Obesidad y síndrome metabólico podría ser de utilidad en la regulación de la respuesta de adaptación metabólica a la restricción calórica, modulando la pérdida de peso y la reganancia ponderal. Así como en la mejora de la composición lipídica de los hematíes en los sujetos obesos con síndrome metabólico.

Es probable que las dosis administradas sean insuficientes para establecer otras propiedades de los ácidos grasos Omega-3 sobre parámetros de inflamación, oxidación, lipídicos, metabólicos etc.

## Glosario de abreviaturas

---



## **Glosario de abreviaturas más frecuentes**

AACE= Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos

ACC= Colegio Americano de Cardiología

ACT Protrombina= Actividad de Protrombina

ACTH= Hormona Adreno Córticotropa

AGM= Ácidos grasos Monoinsaturados

AGP= Ácidos graso Poliinsaturados

AgRP= Proteína relacionada Agoutí

AGS= Ácidos grasos saturados

AHA= Asociación Americana del corazón

ANOVA= Análisis de la varianza

Apo A-1= Apolipoproteína A 1

Apo B= Apolipoproteína B

AOVE= Aceite de Oliva virgen extra

ATP= Adenosin Tri fosfato

BIA= Impedancia bioeléctrica

BDI= Inventario de Depresión de Beck

BHE= Barrera hemato-encefálica

CCi= Índice de la cintura

CCK= Colecistoquinina

CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica

COLt= Colesterol total

DASH= Dietetic approach to stop Hypertension

DHA = Ácido Docosapentanoico

DM= Diabetes Mellitus

DMed= Dieta Mediterránea

DSM IV= Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales  
versión IV

DXA= Absorciometría dual de rayos X

EFSA= Agencia Europea de Seguridad Alimentaria

ENPE = Encuesta Nacional de la Población Española

ENRICA= Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España

EPA= Ácido Eicosapentanoico  
FA= Fibrilación auricular  
FDA= Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos  
FC= frecuencia cardiaca  
FFA= Ácidos grasos libres  
FRAP = Capacidad oxidante del plasma  
FTO= Fat Mass Obesity associated gen  
GEB= Gasto energético basal  
GLP-1= Péptido glucagón-like 1  
GOT= Transaminasa glutámico oxalacética  
GPT= Transaminasa glutámico-pirúvica  
GWAS= Estudios de asociación del genoma completo  
HbA1c= Hemoglobina glicosilada  
HDL= Lipoproteína de Alta densidad  
HOMA= Homeostatic model assessment  
HTA= Hipertensión arterial  
IASO= Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad  
IDF= Federación internacional de Diabetes  
IFN $\gamma$ = interferón gamma  
IL= Interleuquina  
IMC= Índice de masa corporal  
IOM= Instituto de Medicina  
IPAQ= Cuestionario Internacional de actividad física  
LDL= Lipoproteína de baja densidad  
LPS= Lipopolisacáridos  
MC3R= Gen del receptor de melanocortina 3  
MC4R= Gen del receptor de melanocortina 4  
MCP= Proteína quimiotáctica de monocitos  
METs= Medida de índice metabólico  
MUFA= Ácidos grasos Monoinsaturados  
NAFLD= Esteatosis Hepática no alcohólica  
N/B= Naltrexona / Bupropion  
NCEP ATPIII= Programa nacional de educación para el tratamiento del colesterol en adultos

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey  
 NOBO= Nutra Omega Biotecnología Oleica  
 NPY= Neuropeptido Y  
 NS= No significativo  
 OMS= Organización Mundial de la Salud  
 PA= Presión arterial  
 PAI= Inhibidor del factor Activador del plasminógeno tisular  
 PAD= Presión arterial diastólica  
 PAS= Presión arterial sistólica  
 PCR= Proteína C reactiva  
 PE= Producto experimental  
 POMC= Pro Opio Melano Cortina  
 PP= Producto Placebo  
 PCSK1 = Proproteína convertasa 1  
 PUFA= Ácidos grasos poliinsaturados  
 PYY= Péptido YY  
 P<sub>50</sub>= Percentil 50  
 RBA= Receptor Beta Adrenérgico.  
 ROS= Especies reactivas de oxígeno  
 RR= Riesgo relativo  
 SAOS= Síndrome de Apnea obstructiva del sueño  
 SEEDO= Sociedad Española para el estudio de la Obesidad  
 SENC= Sociedad Española de Nutrición Comunitaria  
 SNPs= Polimorfismos de nucleótido único  
 SOPQ= Síndrome de ovario poliquístico  
 TA= Termogenia por actividad  
 TAC= Tomografía axial computerizada  
 TANE= Termogenia no relacionada con el ejercicio  
 TBARS= Sustancias reactivas del ácido Thiobarbituric, marcador de peroxidación lipídica.  
 TG= Triglicéridos  
 TMEM 18= Gen para la proteína transmembrana 18  
 TNF $\alpha$  =Factor de necrosis tumoral alfa  
 TSP= Tromboespadina

UCP= Proteína desacopladora

VLCD= Dietas de muy bajo contenido calórico

WHO= Organización Mundial de la Salud



# Índice

---



# Índice

## INTRODUCCIÓN

1. Introducción .....	43
2. Definición de Obesidad y Síndrome metabólico .....	47
3. Clasificación de la obesidad .....	52
3.1. Según el número de adipocitos .....	52
3.2. Según la edad de aparición .....	52
3.3. Según la etiología .....	56
3.4. Según la distribución de la grasa .....	57
3.5. Según el porcentaje de grasa corporal .....	59
3.6. Según el índice de masa corporal .....	61
4. Epidemiología de la obesidad y del síndrome metabólico .....	62
5. Historia natural de la obesidad .....	67
5.1. Ganancia ponderal en la infancia .....	67
5.2. Ganancia ponderal en la edad adulta .....	70
5.3. Ganancia ponderal a lo largo de la vida .....	72
6. Etiopatogenia .....	73
6.1. Factores genéticos .....	73
6.1.1. Obesidad no sindrómica monogénica .....	75
6.1.2. Obesidad no sindrómica poligénica .....	84
6.1.3. Formas sindrómicas de obesidad .....	86
6.1.4. Epigenética .....	87
6.2. Factores ambientales .....	88
6.3. Hábitos de vida .....	90
6.3.1. Patrón alimentario .....	91
6.3.2. Patrón de actividad física .....	94
6.3.3. Alteración de los ritmos circadiano/ ciclo del sueño .....	95
6.4. Otros factores .....	97
6.4.1. Fármacos .....	97
6.4.2. Endocrinopatías .....	98
7. Fisiopatología de la obesidad .....	99
7.1. Desregulación del gasto y del balance energético .....	99

7.2. Regulación de la ingesta, balance energético y grasa corporal.....	102
7.3. Factores implicados en la regulación del apetito .....	106
7.4. El tejido adiposo y sus adipocinas .....	113
7.4.1. Adipocitoquinas expresadas por los adipocitos .....	114
7.4.2. Citoquinas inflamatorias producidas por el infiltrado macrofágico en el tejido adiposo .....	117
7.5. La obesidad como enfermedad inflamatoria crónica .....	120
8. Consecuencias clínicas de la Obesidad y síndrome metabólico .....	126
8.1. Morbilidad .....	126
8.1.1. Enfermedades Metabólicas y Obesidad .....	126
8.1.2. Enfermedades Cardiovasculares y Obesidad .....	128
8.1.3. Cáncer y Obesidad .....	133
8.1.4. Enfermedades Gastrointestinales y Obesidad .....	134
8.1.5. Enfermedad renal y Obesidad .....	137
8.1.6. Patología Osteomuscular y Obesidad .....	138
8.1.7. Otras alteraciones o patologías asociadas a la Obesidad .....	139
8.2. Mortalidad .....	142
8.3. Costes económicos .....	145
9. Estudio diagnóstico de la obesidad .....	147
9.1. Valoración antropométrica y composición corporal .....	148
9.2. Otras pruebas complementarias a solicitar .....	149
9.2.1. Analítica general .....	149
9.2.2. Pruebas complementarias .....	150
9.2.3. Valoración por otros especialistas .....	151
10. Abordaje terapéutico de la obesidad .....	152
10.1. Intervención dietética en obesidad .....	154
10.1.1. Tipos de dietas .....	156
10.1.2. Alimentos funcionales .....	160
10.1.2.1. Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 .....	161
10.1.2.1.1. Fármaco-dinámica y metabolismo de los ácidos grasos Omega-3 .....	164
10.1.2.1.2. Recomendaciones de consumo de los ácidos grasos Omega-3 .....	164
10.1.2.1.3. Efectos de los ácidos grasos Omega-3 .....	165

10.1.2.1.4. Seguridad de consumo de los ácidos grasos Omega-3 .....	169
10.2. Actividad física .....	169
10.3. Tratamiento farmacológico de la obesidad .....	171
10.4. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: Cirugía bariátrica .....	175

## **JUTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

1. Justificación .....	181
2. Objetivos .....	185

## **PACIENTES Y MÉTODO**

1. Diseño del estudio .....	189
2. Muestra poblacional .....	190
3. Reclutamiento .....	191
4. Criterios de elegibilidad .....	192
4.1. Criterios de inclusión .....	192
4.2. Criterios de exclusión .....	192
4.3. Criterios de retirada .....	194
5. Asignación del tratamiento. Aleatorización .....	195
6. Enmascaramiento .....	197
7. Intervención .....	198
7.1. Productos utilizados en la intervención .....	198
7.2. Descripción de la pauta de intervención .....	200
7.3. Programa de educación nutricional .....	202
7.4. Promoción de la actividad física .....	205
8. Programa de visitas .....	206
8.1. Fase de selección .....	207
Visita 0 (VO)	
8.2. Fase experimental .....	208
Visita 1 (V1)	
Visita 2 (V2)	

Visita 3 (V3)	
9. Procedimientos y metodología .....	213
9.1. Historia clínica del sujeto .....	213
9.2. Exploración física .....	214
9.3. Estudio de composición corporal.....	217
9.4. Hábitos nutricionales .....	219
9.5. Cuestionario de hábitos de vida.....	221
9.6. Patrón de actividad física .....	222
9.7. Inventario de depresión de Beck.....	223
9.8. Test de saciedad y motivación al comer .....	224
9.9. Análisis sanguíneos .....	225
9.10. Valoración del cumplimiento .....	228
9.11. Tolerancia de los productos .....	229
9.12. Percepción sensorial de los productos.....	229
9.13. Registro de acontecimientos adversos .....	230
9.14. Valoración de la seguridad del producto .....	230
10. Tratamiento estadístico de los resultados .....	230

## RESULTADOS

1. Participación final en el estudio .....	235
2. Características generales de la población a estudio .....	237
3. Resultados relacionados con la eficacia .....	241
3.1. Resultados de eficacia relacionados con la inflamación .....	241
3.2. Resultados de eficacia relacionados con el perfil de lípidos plasmáticos .....	247
3.3. Resultados de eficacia relacionados con el metabolismo de la glucosa .....	257
3.4. Resultados de eficacia relacionados con el estrés oxidativo .....	261
3.5. Resultados de eficacia relacionados con parámetros hormonales.....	265
3.6. Resultados de eficacia relacionados con los parámetros antropométricos.....	269
3.7. Resultados de eficacia relacionados con la presión arterial y la frecuencia cardíaca.....	276

3.8. Resultados de eficacia sobre la prevalencia del síndrome metabólico y sus criterios diagnóstico.....	280
3.9. Resultados de eficacia relacionados con la incorporación de los ácidos grasos a la membrana de los hematíes.....	281
3.10. Resultados de eficacia relacionados el inventario de Beck para la depresión.....	284
3.11. Resultados de eficacia relacionados con la intervención dietética .....	285
3.12. Otros resultados .....	292
3.12.1. Parámetros bioquímicos y hematológicos .....	292
3.12.2. Parámetros de saciedad .....	293
3.12.3. Parámetros de actividad física .....	296
4. Resultados de seguridad .....	296
5. Resultados de tolerancia y percepción sensorial .....	297

## DISCUSIÓN

1. Sobre las características del estudio .....	301
2. Sobre los resultados en los marcadores de inflamación .....	304
3. Sobre los resultados en el perfil de lípidos plasmáticos .....	315
4. Sobre los resultados en el metabolismo de la glucosa .....	325
5. Sobre los resultados de estrés oxidativo .....	329
6. Sobre los resultados en parámetros hormonales .....	332
7. Sobre los resultados en los parámetros antropométricos .....	337
8. Sobre los resultados de presión arterial y frecuencia cardiaca .....	341
9. Sobre los resultados de prevalencia de síndrome metabólico .....	344
10. Sobre los resultados del análisis lipídico de la membrana de los hematíes .....	345
11. Sobre los resultados en los síntomas depresivos .....	351
12. Sobre los resultados de la intervención dietética .....	354
13. Sobre los resultados hematológicos y de coagulación .....	356
14. Sobre los resultados de saciedad .....	357
15. Sobre los resultados de seguridad .....	359
16. Sobre la tolerancia al producto y valoración sensorial .....	360

## **CONCLUSIONES**

1. Conclusiones principales del estudio .....	363
---	-----

## **BIBLIOGRAFÍA**

Bibliografía .....	367
--------------------	-----

## **ANEXOS**

Anexos .....	439
--------------	-----



# Introducción

---



## 1. Introducción

*“Let me have men around that are fat ...”*

En el primer acto de la obra de Shakespeare “Julius Caesar”, el emperador, a través de la frase arriba enunciada, sugería una correlación positiva entre el peso corporal y una óptima y equilibrada disposición mental. En aquellos remotos tiempos, la obesidad, como se desprende de lo anterior, no constituía un factor de riesgo para la salud (Berghöfer, 2008).

Las cosas han cambiado mucho desde entonces, de hecho, actualmente, la obesidad supone la segunda causa de muerte evitable después del tabaco y, conjuntamente con el sobrepeso, se puede decir que supera en número de muertes a la desnutrición entre las patologías nutricionales.

La obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) constituye un problema sanitario de primer orden que ha ido alcanzando, progresivamente, proporciones epidémicas a nivel mundial. Su prevalencia e incidencia han adoptado una tendencia *in crescendo* en los últimos años, de forma que, según lo conocido a partir de estudios recientemente publicados, sabemos que desde 1980 el índice de masa corporal (IMC) global aumenta  $0.4 \text{ kg/m}^2$  en hombre y  $0.5 \text{ kg/m}^2$  en mujeres cada década (Finucane, 2011). En este sentido, nuestro país, España no es una excepción, sino todo lo contrario, constatándose en los estudios comparativos con países de nuestro entorno a nivel Europeo que nos encontramos entre los primeros puestos en el ranking de prevalencia de Obesidad junto con Italia, España cuenta con cifras de prevalencia global por encima del 25%, aunque afortunadamente, aún lejos de los datos de Estados Unidos, cuyos datos revelan que la obesidad afecta en torno al 29% de varones y 50% de mujeres (Berghöfer, 2008).

La obesidad se comporta como un factor de riesgo de morbilidad para enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), cáncer y otras patologías de índole músculo-esquelético, causando 3 millones de muertes a nivel mundial cada año (Finucane, 2011; OCDE, 2010; PSC, 2009).

En un metanálisis reciente en el que se analizaron 57 estudios prospectivos previos y 900000 adultos se observó que, utilizando el IMC como indicador de adiposidad/obesidad, éste se comportaba como un importante predictor de

mortalidad por cualquier causa tanto por encima del rango considerado normal (20-25kg/m<sup>2</sup>) como por debajo de éste. En los casos de IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> el exceso de mortalidad se debía fundamentalmente a enfermedades cardiovasculares, pero también asociada a DM, enfermedad respiratoria, hepática (fundamentalmente, cirrosis hepática) y enfermedades neoplásicas de distintas localizaciones (mama, endometrio, próstata, colon, renal y hepático). La supervivencia se acortaba en 1-2 años para los IMC de 27.5-30kg/m<sup>2</sup> (Sobrepeso grado II); 2-4 años para IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> (Obesidad grados I y II) y entre 8 y 10 años para los casos de obesidad mórbida (>40kg/m<sup>2</sup>) (PSC, 2009).

En términos económicos, establecer los costes de la obesidad y el sobrepeso es una tarea compleja puesto que ha de contemplar tanto los costes directos como los indirectos (generados por la comorbilidad asociada). A este respecto en 2008 se publicó una revisión sistemática que trató de aproximarse a esta cuestión y que reveló que en un país como Alemania en el año 2002 se emplearon 10,4 billones de euros en costes directos e indirectos de la obesidad. En España, en ese mismo año los costes atribuibles a la obesidad alcanzaron los dos billones de euros (Müller-Riemenschneider, 2008).

Sumados a los costes en términos de salud y economía, es fundamental hacer mención a los costes de índole social, habiéndose observado que las personas obesas tienen mayor dificultad para encontrar un empleo, problemas psicológicos etc. (OCDE 2010, Muñoz, 2011; Vasan, 2005 ).

La etiología de la obesidad, entendida como una enfermedad crónica, es multifactorial, y en cierto modo, el resultado de la compleja interacción de elementos genéticos, dietéticos, metabólicos y patrón de actividad física (Das, 2011). En un primer momento, la habilidad para almacenar grasa supuso una importante clave para la supervivencia del ser humano, todo ello gracias a un perfil genético conocido como “genotipo ahorrador”. Sin embargo, en los últimos 200 años, los cambios que se han producido en el estilo de vida han sobrepasado ampliamente la capacidad de adaptación del genoma y, como resultado, billones de personas en el mundo presentan actualmente un exceso de grasa corporal (Heber, 2010; Gregor, 2011)

Durante años, el tejido adiposo ha suscitado escaso interés para el mundo científico. Sin embargo, en las últimas décadas, a raíz del mejor conocimiento

de sus múltiples funciones endocrinas, metabólicas, proinflamatorias, por citar algunas, este “órgano” está acaparando publicaciones que lo señalan como responsable, o como tejido altamente implicado, en muchas de las enfermedades que hoy ocupan los puestos principales en lo que a relevancia sanitaria se refiere, como son las enfermedades cardiovasculares, DM, ciertos tipos de cáncer, cirrosis criptogénica etc.

La relación entre la obesidad, entendida como un exceso de tejido adiposo, y estas enfermedades reside en el estado de inflamación sistémica crónico y en la insulin-resistencia que se registra en los pacientes obesos, especialmente en aquellos con obesidad central y que contribuiría activamente en la patogénesis de las mismas. Así, la hiperinsulinemia secundaria a la insulin-resistencia, consecuente hiperglucemia y la liberación de adipoquinas por el tejido adiposo condicionan la disfunción endotelial, las anormalidades en el perfil lipídico plasmático, la hipertensión arterial y la inflamación a nivel vascular (Eckel, 2005). Todo ello, finalmente, determina un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Comparados con aquellos que no presentan este síndrome los sujetos afectados presentan un incremento del riesgo de muerte por causa cardiovascular, enfermedad coronaria, ictus, disfunción vascular y muerte por cualquier causa (Srikanthan, 2016). Esta concurrencia de enfermedades relacionadas con la obesidad abdominal reciben el nombre de síndrome metabólico, una condición progresiva que incluye como se ha mencionado, una serie de enfermedades asociadas a anormalidades metabólicas que se van sucediendo a lo largo del tiempo. A lo largo de los años, no obstante, ha sido denominada bajo otros términos como “Síndrome X”, “Síndrome de la Insulin- resistencia” “ El cuarteto de la muerte” o “Síndrome obesidad dislipidemia” entre otros.

Que las entidades que componen el síndrome metabólico sean el resultado de una misma fisiopatología (insulin-resistencia) ha sido cuestionado por numerosos autores e investigadores (Khan, 2005). Asimismo, también ha sido objeto de debate si el riesgo asociado a presentar el síndrome al completo supera el riesgo que conferiría cada entidad nosológica por separado. Hecho que ha determinado que se ponga en entredicho la utilidad de diagnosticar el síndrome metabólico de cara a la práctica clínica habitual.

Independientemente de si se trata o no de un síndrome o de una constelación de enfermedades con tendencia a agruparse entre sí, lo que parece claro es que todas y cada una de éstas han de ser diagnosticadas de forma precoz y tratadas de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes con el objetivo de minimizar la morbilidad y mortalidad asociadas.

El síndrome metabólico es frecuente y su epidemiología, con incidencias y prevalencias crecientes en los últimos años, al igual que la obesidad y de la mano de esta ha determinado que se le considere un problema clínico y de salud pública.

## **2. Definición de Obesidad y Síndrome metabólico.**

La obesidad podría ser definida como una enfermedad crónica de perfil metabólico-inflamatorio que se caracteriza por la presencia excesiva de grasa corporal para la edad, talla y sexo del individuo; y que conlleva un incremento del riesgo de padecer otras enfermedades así como de muerte prematura (WHO, 1998; AGA, 2002; Heber 2010; Prentice, 2011).

La cuantificación precisa de este exceso de grasa corporal, o su diferenciación (visceral/ subcutánea) en la práctica clínica habitual comporta cierta dificultad en tanto que, para su precisa determinación, es necesaria la aplicación de tecnología de alto nivel de sofisticación y especificidad, como es el caso de la DXA (Absorciometría dual de rayos X) (Laforgia, 2009), TAC (Tomografía axial computarizada) (Micklesfield, 2012) o la RNM (Resonancia Nuclear Magnética) entre otros (Bray, 2015). La limitada disponibilidad, laboriosidad, costes etc. de este tipo de herramientas de valoración de la composición corporal justifica la utilización de otros métodos más “a pie de cama” caracterizados por su sencillez y su reproducibilidad (Jebb, 1993).

De otro lado, establecer la cantidad de “grasa saludable” y la no “saludable” resulta una tarea no exenta de complejidad en tanto que la cantidad de grasa que se asocia a enfermedad en un sujeto dado viene dado por su edad, sexo, distribución corporal, historia ponderal, ganancia a lo largo de la juventud, forma física, factores de riesgo concomitantes y factores genéticos. Todo ello pone de manifiesto la relevancia y la necesidad de hacer un estudio adecuado en profundidad del componente graso de todo sujeto en el que se sospeche el diagnóstico de obesidad.

De forma breve, las herramientas más utilizadas con carácter universal y estandarizado para la estimación del exceso de grasa corporal son los parámetros antropométricos, fundamentalmente, el peso y la talla, a partir de los cuales se procede al cálculo del índice de masa corporal (IMC) en los adultos (WHO 1997, 2000) y los percentiles de peso en los niños (Flodmark, 2004).

La definición del síndrome metabólico es algo más compleja.

El síndrome metabólico podría definirse como una condición altamente prevalente, polifacética, caracterizada por la agrupación de una serie de anormalidades que incluyen obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y elevación de la glucosa y que asocia un elevado riesgo cardiovascular (Goldenberg, 2013).

Podríamos decir que se comenzó a tener conciencia de su existencia a partir de un tan hecho simple como la observación de la agrupación de varios factores de riesgo cardiovascular en los sujetos que la padecían.

El concepto se unificó y extendió a partir de la publicación de la lectura de Reaven con motivo de la concesión de la Medalla Banting en 1988. Reaven dirigió el foco hacia la insulín-resistencia y la hiperinsulinemia compensatoria como las alteraciones metabólicas que lideraban la cadena de acontecimientos que conducían a la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la DM. A pesar de que reconocía que el tratamiento de esta agrupación de enfermedades englobadas bajo el término de Síndrome X eran la actividad física y la pérdida de peso, Reaven no incluyó la obesidad entre los desórdenes metabólicos desencadenados por la insulín-resistencia (Reaven, 1988).

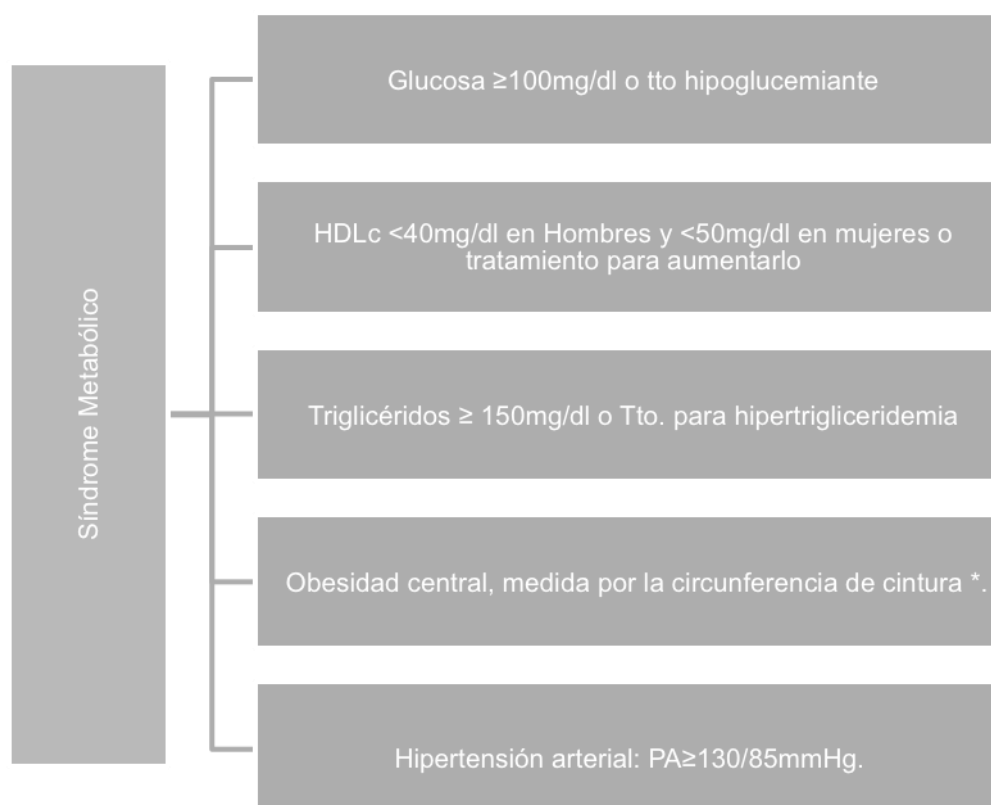
Desde ese momento, el número de publicaciones en torno a este agrupamiento de factores de riesgo creció de forma exponencial y aparecieron las primeras propuestas de criterios diagnósticos de mano de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Alberti, 1998), del Programa Nacional de Educación y Tratamiento del colesterol (NCEP) (NCEP ATP3, 2001) (Grundy, 2004) Federación Internacional de Diabetes (IDF), Grupo de Estudio de la Insulín-Resistencia (EGIR) (Balkau, 1999) o de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE).

Finalmente en 2009, se estableció una definición unificadora del Síndrome metabólico, siendo ésta la más utilizada (Alberti, 2009) que aunque no requiere la demostración de la insulín-resistencia incluye la glucemia basal alterada entre los criterios diagnósticos junto con la obesidad, la hipertrigliceridemia, la hipertensión y los niveles bajos de HDLc.

Los criterios diagnósticos del Síndrome metabólico según NCEP ATP3 aparecen recogidos en la Figura 1I (Figura 1 de la Introducción), siendo necesario reunir 3 o más criterios para establecer el diagnóstico.



Figura 1I: Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico del NCEP ATP3



\* $\geq 102$ cm hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres para USA y Canadá  
 $\geq 94$ cm hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres para Europa, Medio Este Mediterráneo, Africanos subsaharianos  
 $\geq 90$ cm hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres para Asia, Japón, América Central y América del Este

Los criterios diagnósticos de las distintas sociedades se recogen en la Tabla 1I (Tabla 1 de la Introduccion ).

Tabla 1I: Criterios diagnósticos para el Síndrome Metabólico según distintas sociedades				
Parámetros	NCEP ATP3 2005	OMS 1999	IDF 2006	AACE 2003
<b>Criterio necesario</b>	—	Insulin-resistencia <sup>1</sup> ; glucosa $\geq 110$ mg/dl; $\geq 140$ mg/dl a las 2h.	Cintura $\geq 94$ cm en hombres y $\geq 80$ en mujeres <sup>2</sup>	Alto riesgo de insulin-resistencia <sup>3</sup> o IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> o cintura $\geq 102$ en hombres y $\geq 88$ en mujeres.
<b>Nº de criterios para el diagnóstico</b>	3 ó más	2 o más	2 ó mas	2 ó más
<b>Glucosa</b>	Glucemia $\geq 100$ mg/dl o tratamiento hipoglucemiante	—	Glucemia $\geq 100$ mg/dl o diagnóstico de DM	Glucemia $\geq 110$ mg/dl o glucosa a las 2h Glucemia $\geq 140$ mg/dl

<b>HDL colesterol</b>	<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres o tratamiento para incrementar HDL	<35 mg/dl en hombres y <40 mg/dl en mujeres	<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres o tratamiento para incrementar HDL	40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres
<b>Triglicéridos</b>	≥150mg/dl o tratamiento para la hipertrigliceridemia	≥150mg/dl	≥150mg/dl o tratamiento para la hipertrigliceridemia	≥150mg/dl
<b>Obesidad</b>	Cintura ≥102 cm en hombres y 88cm en mujeres	Índice cintura/cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres	—	—
<b>Hipertensión</b>	PA ≥130/85mmHg o tratamiento antihipertensivo	PA ≥140/85mmHg	PA ≥130/85mmHg o tratamiento antihipertensivo	PA ≥130/85mmHg
<p><b>NOTAS:</b></p> <p>Adaptada de: <i>The metabolic síndrome (Insulin resistance syndrome or síndrome X)</i> UpToDate Oct 2016. Beigs JB as autor, Nathan D and Woldsdorf as sectin editors and Mulder J as deputy editor.</p> <p><sup>1</sup>Medida mediante el clamp de insulina, captación de glucosa por debajo del cuartil más bajo de la población de referencia.</p> <p><sup>2</sup>En asiáticos ≥90cm en hombres y ≥80cm en mujeres.</p> <p><sup>3</sup>El alto riesgo de insulin-resistencia vendrá determinado por la presencia de al menos una de las siguientes: Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, HTA, síndrome de poliquistosis ovárica, esteatosis hepática no alcohólica o acantosis nigricans; historia familiar de DM2, hipertensión; historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa; etnia no blanca; sedentarismo; IMC &gt; 25kg/m<sup>2</sup> o cintura &gt;94 cm para hombres y 80 para mujeres y edad &gt;40 años.</p> <p>NCEP ATP3: Programa Nacional de Educación y Tratamiento del colesterol OMS: Organización Mundial de la Salud IDF: Federación Internacional para la Diabetes AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos.</p>				

Cómo puede observarse, existe cierta heterogeneidad en la importancia otorgada por cada sociedad a cada uno de los componentes del síndrome metabólico así como a los valores límite asignados a cada uno. De hecho, cuando a una misma cohorte se le aplican criterios de la OMS y de la APT3 podemos encontrar diferencias hasta en un 15-20%, representando dichas diferencias a aquellos pacientes que se identifican con un método y no con el otro y viceversa (Ford, 2003)

Llama la atención que ninguna de las sociedades utiliza como parámetro para establecer la presencia de obesidad el criterio de IMC >30kg/m<sup>2</sup>. Por el contrario, se centran en el perímetro de la cintura o el índice de cintura/cadera, probablemente porque focalizan el problema en el exceso de grasa a nivel

abdominal en particular, ya que ésta es la que se relaciona con la insulín-resistencia, piedra angular del síndrome metabólico. Sin embargo, salvo en los criterios diagnósticos de la OMS, la insulín-resistencia no se demuestra de forma directa sino que se asume ante la presencia de un determinado nivel de glucemia.

Algunos autores señalan esta heterogeneidad/disparidad de criterios diagnósticos entre los argumentos que ponen en tela de juicio la existencia de este síndrome (Khan, 2005), entendiendo por síndrome la presencia de signos y síntomas asociados a cualquier proceso mórbido y que constituyen globalmente la imagen de la enfermedad (Stedman, 2000).

De hecho, aplicando los criterios diagnósticos es posible encontrar múltiples fenotipos de síndrome metabólico y cada uno de ellos será abordado con una perspectiva terapéutica diferente, pues no indicaríamos el mismo manejo terapéutico en el paciente con síndrome metabólico secundario a la presencia de obesidad, DM y HDL-colesterol bajo que en presencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y DM.

Otro de los argumentos empleados guarda relación con el hecho de que no está tan claro el exceso de riesgo atribuible al síndrome en comparación con el riesgo derivado de la presencia de los distintos componentes del síndrome metabólico (Resnik, 2003) (Bruno, 2004) (Marroquin, 2004)(Grundy, 2005).

Quizás, independientemente de si es o no un síndrome, de si la etiopatogenia radica en la obesidad central, insulín-resistencia o existen otros mecanismos implicados aún no bien conocidos, o de si el riesgo como síndrome es o no superior al riesgo derivado de la suma de los riesgos asociados a los componentes del mismo, lo que parece claro es que puede resultar útil para identificar pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

### 3. Clasificación de la obesidad

La obesidad puede clasificarse siguiendo diferentes criterios como veremos a continuación. En el caso del síndrome metabólico se reconoce su carácter polifacético en tanto los distintos componentes pueden agruparse de diversas maneras, si bien, no se ha validado, hasta la fecha, ninguna escala que permita la clasificación de los subtipos de síndrome metabólico que pudieran surgir.

#### 3.1. Clasificación de la obesidad según el número de adipocitos:

El almacenamiento del exceso de triglicéridos en el tejido adiposo puede llevarse a cabo de dos formas diferentes; mediante la expansión de los adipocitos disponibles en el tejido adiposo (hipertrofia) o mediante el reclutamiento de nuevos adipocitos (hiperplasia). En el hombre adulto, la hipertrofia de los adipocitos es la forma más habitual de dar cabida al exceso de grasa, siendo la hiperplasia la forma predominante en la edad prepuberal. La hipertrofia de los adipocitos muestra una mayor correlación con la insulino-resistencia y otras complicaciones metabólicas de la obesidad que la hiperplasia. Aunque infrecuente en los adultos, se cree que la hiperplasia de los adipocitos acontece en un 20-30% de los individuos obesos y que podría ser responsable del fenotipo “obeso pero metabólicamente normal” (Gustafson, 2009; Palma, 2011)

#### 3.2. Clasificación de la obesidad según la edad de aparición:

La obesidad puede desarrollarse en cualquier momento de la vida, si bien, hay determinadas épocas de la vida en las que existe una mayor predisposición a la ganancia ponderal.

En el periodo prenatal, el peso de la madre puede condicionar el peso, talla y composición corporal del bebé. De hecho, un IMC elevado en la madre durante el embarazo o una ganancia ponderal excesiva durante el mismo se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de obesidad infantil (Rasmussen, 2009; Ludwig, 2010; Brisbois, 2012). Según el recientemente publicado meta-análisis de Nehring y colaboradores, la ganancia ponderal excesiva durante el embarazo se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar obesidad infantil

hasta en un 30% (Nehring, 2013). A este respecto, con intención preventiva, se han publicado guías de práctica clínica específicas para minimizar los efectos adversos para la madre y el feto de una ganancia ponderal inadecuada (Viswanathan 2008; Rasmussen, 2009).

Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de obesidad infantil en este periodo son: la hiperglucemia y la Diabetes Mellitus (DM) (Silverman, 1998; Bray, 2006; Estudio HAPO, 2008; Brisbois 2012) y el hábito tabáquico en la madre (Ino, 2010; Brisbois 2012), desarrollo de pre-eclampsia (Davis, 2012; Washburn, 2013), el bajo estatus social (Fontaine, 2011) y el no recibir lactancia materna (Cope, 2008) o la menor duración de la misma (Harder, 2005).

La presencia de obesidad en los primeros años de la vida puede comportarse como un factor predictor del desarrollo de obesidad en edades posteriores. Whitaker y colaboradores observaron que la presencia de obesidad infantil se comportaba como un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en la edad adulta; sin embargo, este incremento de riesgo sólo acontecía en aquellos niños obesos de más de tres años de edad y no en los menores. La obesidad parenteral en cambio, modificaba esta asociación de tal suerte que: el riesgo de obesidad de la descendencia en la edad adulta aumentaba en más del doble tanto en niños obesos como normopeso, especialmente en los menores de 10 años (Whitaker, 1997).

Tras el nacimiento, el IMC de un niño experimenta un incremento rápido hasta llegar a los 9-12 meses, a partir de ahí, el IMC adopta una tendencia progresivamente descendiente hasta llegar a un mínimo, a la edad media de 5-6 años, que se ha quedado en denominar el “Rebote adiposo” (Adiposity rebound) (Rolland-Cachera, 1984). Se ha observado que la aparición más temprana y el mayor IMC en el momento del rebote adiposo se asocia, en ambos sexos, a mayor IMC e incidencia de obesidad en los adultos jóvenes (Whitaker, 1998; Brisbois, 2011). Otros factores considerados marcadores precoces de obesidad en la edad adulta son: la presencia de obesidad a la edad infantil (<5 años), el rápido crecimiento en estos primeros años de vida, el tabaquismo en la madre y el nivel socioeconómico, más concretamente el trabajo desempeñado por el padre (Brisbois, 2011). Por todo ello, el consejo pre-concepcional, la monitorización ponderal y de hábitos tóxicos durante el

embarazo, así como el abordaje de la obesidad en los primeros años de vida se convierten en magníficas estrategias para minimizar la incidencia de obesidad en la edad adulta.

La incidencia de obesidad de Obesidad severa ( $\text{IMC} >40 \text{ kg/m}^2$ ) en la edad adulta es mayor en aquellos sujetos que ya presentaban obesidad en la adolescencia que en los que presentaban pesos normales o sobrepeso, esta asociación parece ser mayor para las mujeres y, especialmente, para las mujeres de raza negra. Estos datos sugieren una persistencia y agravamiento de la obesidad cuando ésta se inicia a una edad temprana, hipótesis que refuerza la importancia y la necesidad de poner en marcha estrategias de prevención primaria y secundaria de la obesidad ya a edades muy tempranas (The, 2010).

Aunque, en líneas generales, la asociación entre la obesidad y el incremento de la morbimortalidad está más que bien establecida, la repercusión a largo plazo de la obesidad, cuando aparece durante la adolescencia, aún habiendo sido ésta considerada un punto crítico en la etiopatogenia de la obesidad, no ha constituido el objeto de tantos estudios y es, por tanto menos conocida. Sin embargo, las últimas publicaciones vienen observando cierta evidencia acerca de los efectos deletéreos sobre la salud a largo plazo del haber sido obeso en la infancia/adolescencia (Engeland, 2003; Van Dam, 2006; Bjorge, 2008; Neovius, 2009; Reilly, 2011; Must, 2012). Concretamente, un incremento de la mortalidad por cáncer en las mujeres y por enfermedad coronaria isquémica en el caso de los hombres (Must, 2012). En el caso de las enfermedades cardiovasculares (Hiperlipemia, Hiperinsulinemia, Hipertrigliceridemia, Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico), una revisión sistemática reciente atribuía mayor relevancia, como factor de riesgo cardiovascular en la edad adulta, a la exposición prolongada al ambiente metabólico propio de la obesidad (iniciada en la adolescencia y perpetuada hasta la edad adulta) que al hecho en sí de presentar obesidad en la adolescencia, restándole valor como factor de riesgo cardiovascular independiente del IMC adulto (Park, 2012; Lloyd, 2012). Si bien, esta hipótesis no es compartida por otros autores (Reilly, 2011).

A pesar del importante papel de cara al desarrollo de obesidad en la edad adulta que hemos visto puede llegar desempeñar la presencia de obesidad en edades más tempranas de la vida, la gran mayoría de los casos de obesidad

se desarrollan en la edad adulta. En este periodo de la vida, los factores etiopatogénicos de la obesidad pueden diferir entre ambos sexos, estando muy vinculados a distintos hitos de la vida reproductiva en el caso de las mujeres y a los cambios de hábitos de vida, y especialmente al sedentarismo en el caso de los hombres.

En esta línea, un reciente metanálisis ha objetivado que la una ganancia ponderal excesiva durante el embarazo según lo previsto por el Instituto de Medicina (IOM), se asocia a una mayor retención de peso post-parto y a un mayor IMC en un periodo de 21 años postparto (Mannan, 2013). La menopausia también es un momento crítico en la ganancia ponderal de una mujer, pues, aunque no se ha demostrado la causalidad sobre el incremento de peso, si que se ha observado que los cambios hormonales acontecidos lideran una serie de cambios en lo que respecta a la distribución corporal de la grasa y su depósito, concentrándolos a nivel del tronco (patrón androide), lo que conlleva cierto incremento del riesgo cardiovascular (Davis, 2012). Sin embargo, y en contra de la creencia generalizada, los anticonceptivos no se asocian a ganancia ponderal según una extensa revisión sistemática de 124 estudios llevada a cabo por The Cochrane Database (Gallo, 2011).

También en la edad avanzada puede desarrollarse la obesidad, de hecho la prevalencia tanto del sobrepeso como de la obesidad, definidas por IMC son elevadas en este colectivo poblacional, en torno al 20% según los estudios (Kvamme, 2011). La obesidad en la edad avanzada está sujeta a una serie de particularidades, entre las que cabe destacar las siguientes:

- La ratio componente graso corporal/componente magra aumenta de forma progresiva con la edad sin que ello se asocie, necesariamente, a cambios en el peso corporal y por tanto, en el IMC. De media, una persona de 25 años incrementará su porcentaje de grasa corporal de un 15 a un 29% en los próximos 50 años (Prentice, 2011) . Con la edad, tanto la grasa visceral como el contenido lipídico intramuscular aumentan considerablemente (Mazzali, 2006).
- La relación entre el IMC y el riesgo de mortalidad adopta la forma de una U en los pacientes mayores, de modo que, la menor mortalidad se da en pacientes con IMC comprendidos entre 25-30 kg/m<sup>2</sup>, eso es sobrepesos grado I y II; y la mayor tasa de mortalidad por debajo de dicha cifra, con

un incremento del 20% por cada descenso de  $2.5\text{kg/m}^2$  (Kvamme, 2011).

- Lo anterior determina que la clasificación actual del sobrepeso y obesidad en función del IMC pierda valor como marcador de riesgo cardiovascular en estos pacientes, pues, aunque indiquen un exceso de grasa corporal, éste no se asocia de forma tan “estrecha” a mayor mortalidad con respecto al adulto joven.
- A pesar de lo anterior, la obesidad en los mayores predispone a la discapacidad y a la dependencia (Alley, 2007) y es la principal determinante de la aparición de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa clásicamente atribuidas a la edad (Imbeault, 2003).

### 3.3. Clasificación de la obesidad según la etiología:

Otra posible clasificación de la obesidad se basa en los factores etiológicos que conllevan su aparición. Así, algunos autores diferencian la obesidad exógena, que es aquella en la que el balance energético positivo se produce como consecuencia de una ingesta calórica excesiva no adecuadamente contrarrestada por un patrón de actividad física regular; de la endógena en la que dicho balance repetidamente positivo se produciría como consecuencia de alguna disfunción de tipo endocrino- metabólica (Palma, 2011).

Ejemplos de obesidad endógena son los casos de obesidad neuroendocrina, como la obesidad asociada al síndrome de Cushing: en la que la exposición reiterada a niveles patológicamente elevados de cortisol determina el desarrollo de obesidad a través de la estimulación de la proliferación y diferenciación de adipocitos, la redistribución central de la grasa corporal, así como un estado de Insulin-resistencia, entre otros (Anagnostis, 2009). La poliquistosis ovárica podría incluirse también en esta categoría, si bien el mecanismo por el cual estas pacientes presentan una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad no está del todo aclarado, habiéndose señalado la influencia de factores de carácter ambiental y/o genético así como la mediación de alteraciones metabólicas como la insulin-resistencia o alteración de la normal secreción de adipoquinas etc. (Randeva, 2012; Azizz, 2013). Otros ejemplos de este grupo los constituyen el hipogonadismo, el déficit de hormona del crecimiento, pseudohipoparatiroidismo o la denominada obesidad hipotalámica.



También podrían incluirse bajo el término de obesidad endógena aquellos casos en los que la ganancia de peso se produce secundariamente a la toma de determinados fármacos como es el caso de ciertos antidepresivos, antiepilépticos, antipsicóticos, hipotensores, antidiabéticos (<sup>2</sup>Bray, 2015). Ver tabla 2I.

Tabla 2I: Clasificación de diferentes fármacos de uso en el tratamiento de las comorbilidades en función de su efecto sobre el peso corporal.		
Fármacos que producen pérdida de peso.	Fármacos de comportamiento neutro	Fármacos que producen ganancia de peso.
<b>Bupropion</b> <b>Venlafaxina</b> <b>Desvenlafaxina</b> <b>Topiramato</b> <b>Lamotrigina</b> <b>Ziprasidona</b> <b>Metformina</b> <b>Pramlintide</b> <b>Exenatide</b> <b>Liraglutide</b>	Haloperidol Aripiprazol Agonistas selectivos del receptor $\beta_1$ IECAs ARAs Estatinas Ácido nicotínico Inh. DPP-4 Acarbosa Miglitol bromocriptina	Antidepresivos tricíclicos Inh. de la MAO Paroxetina Escitalopram Litio Olanzapina clozapina Risperidona Carbamacepina Valproato Mirtazapina Atenolol, metoprolol y propranolol. Insulina Sulfonilureas: glimepiride, glibenclamida y clorpropamida. Glinidas Tiazolindinedionas : pio y rosiglitazonas.
<div> <div>Adaptado de: Bray, 2012</div> <div>NOTAS</div> </div>		

Los mecanismos por los cuales estos fármacos inducen la ganancia de peso son muy variados e incluyen desde modificaciones en la biodisponibilidad de determinados neurotransmisores implicados en la regulación de la ingesta como la serotonina, hasta acciones periféricas a nivel gastrointestinal mediadas por GPL-1 o amilina.

Sin embargo, esta clasificación, más teórica que práctica, carece de aplicación rutinaria en la práctica clínica habitual.

#### 3.4. Clasificación de la obesidad según la distribución de la grasa:

Para la correcta categorización del paciente obeso, además de cuantificar el exceso de grasa, resulta imprescindible ubicar dicho exceso de grasa. Conocer

la distribución corporal de la grasa en el paciente obeso adquiere especial relevancia en tanto que, dependiendo de que ésta sea central (abdominal) o periférica, se establece el riesgo cardiovascular y de otras patologías asociadas.

La circunferencia de la cintura se correlaciona de forma “fuerte” con el tejido adiposo abdominal y se asocia positivamente con la mortalidad por todas las causas en numerosos estudios así como mortalidad prematura, independientemente del IMC (Janssen, 2004; Simpson, 2007; Koster, 2008; Zhang, 2008; Jacobs, 2010; Berentzen, 2012; Cerhan, 2014 ) y, por ello, se recomienda su medición rutinaria, añadida al cálculo del IMC (WGO 2012; Jensen, 2014). El índice cintura/cadera (ICC), incorporado a la práctica clínica de evaluación del paciente obeso desde mediados de los 90, si bien, resulta de incuestionable interés (Savva, 2013), no se incluye entre las acciones rutinarias sistemáticas en las guías de práctica clínica vigentes (NHLBI 2000; CMA, 2007; SEEDO, 2007; USPSTF, 2012; Jensen, 2014) .

De hecho, los efectos metabólicos de la grasa abdominal están bien establecidos. Un exceso de tejido graso abdominal frecuentemente se acompaña de un perfil metabólico adverso como es la insulin-resistencia, la hipercolesterolemia, inflamación sistémica etc. todos elementos patogénicos de gran importancia en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, DM y ciertos tipos de cánceres (Berg, 2005; Zhang, 2008; Jacobs, 2010). Un reciente metanálisis con 650.000 sujetos de 11 estudios de cohortes prospectivos observó una relación lineal positiva e independiente entre la circunferencia de la cintura (incrementos de 5 cm) y la mortalidad por todas las causas en ambos sexos y desde IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> hasta 50 kg/m<sup>2</sup>, estableciendo la importancia de su medición incluso en sujetos normopeso como parte de una estrategia para la cuantificación del riesgo de muerte prematura por obesidad (Cerhan, 2014).

Atendiendo pues a la distribución de la grasa, diferenciamos dos tipos diferentes de obesidad, a saber: la obesidad central, androide o “tipo manzana”, caracterizada por la distribución predominante de la grasa a nivel de la cintura y abdomen; y la obesidad periférica, ginoide o “tipo pera”, en la que la grasa se distribuye fundamentalmente por debajo de la cintura a nivel de miembros inferiores y glúteos. La primera, la denominada obesidad androide, como ya se ha esbozado, se asocia a mayor riesgo de desarrollar

enfermedades metabólicas, cardiovascular etc. frente a la obesidad ginoide, más asociada a problemas osteo-articulares y circulatorios relacionados con el retorno venoso.

Se define la obesidad central como aquella en la que la medida de la circunferencia de cintura es igual o superior a 102 cm en el varón y a 88 cm en la mujer (SEEDO, 2007; Jensen, 2014). En función del índice cintura/cadera (ICC), la obesidad central se establece cuando éste es superior a 1 en varones y 0.9 en mujeres (SEEDO, 1996). Algunos autores proponen el establecimiento de subgrupos de circunferencia de cintura patológicos, esto es, por encima de los 102 cm en el varón y los 88 cm en la mujer, para lograr una mejor y más precisa estimación del perfil riesgo cardiovascular, entre otros, de una persona independientemente de su IMC (Janssen, 2004). Si bien, en una revisión sistemática recientemente publicada por The Obesity Society no se identificaron publicaciones que examinaran distintos puntos de corte de la circunferencia de cintura o que abordaran el comportamiento del riesgo asociado a la circunferencia de la cintura, entendida ésta como una variable continua (<sup>2</sup>Jensen, 2014).

### 3.5. Clasificación de la obesidad según el porcentaje de grasa corporal:

Atendiendo al concepto de obesidad, previamente expuesto, en el que el exceso de grasa corporal para la edad, sexo y talla adquiere el mayor protagonismo, situándose como eje central de dicha definición, parece lógico que existan escalas de clasificación basadas en la cuantificación de la grasa corporal.

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) planteó en su documento de consenso del año 2000 (SEEDO, 2000; Bray, 1998) una clasificación basada en el porcentaje de grasa corporal estimado mediante la realización de una Impedanciometría multifrecuencia según la cual se consideraban las siguientes categorías:

- Normopeso: aquellos varones con un porcentaje de grasa corporal comprendido entre el 12-20% y mujeres entre el 20-30%.
- Se consideraron sujetos límite aquellos con porcentajes de grasa corporal comprendidos entre 21-25% en el caso de varones y 31-33% en las mujeres.

- Por último, se consideraban obesos aquellos varones con porcentajes de grasa corporal superiores al 25% y superiores al 33% en el caso de las mujeres.

Los métodos para el estudio de la composición corporal han evolucionado considerablemente en los últimos años, mejorando su capacidad para medir los distintos compartimentos corporales. Existen distintos métodos, cada uno de los cuales aporta una visión diferente de la composición corporal. Así, se distinguen modelos bi-compartimentales (medio acuoso/ no acuoso, graso/ libre de grasa); tri-compartimentales (grasa, hueso, masa magra) o tetra-compartimentales (densidad, peso, agua corporal y masa mineral ósea). Las diferencias principales radican en la facilidad de uso, los costes, la precisión, el uso de radiación y la utilidad para medir grasa regional.

Probablemente, la técnica más utilizada sea la Impedanciometría bioeléctrica por tratarse de una técnica sencilla, barata, no invasiva, que no usa radiación y que permite estudiar la grasa regional. Si bien, existen otras muchas técnicas como la medición isotópica de agua corporal, técnicas de imagen como la DXA(Absorciometría Dual de Rayos X), la resonancia nuclear magnética, Scanner o Ecografía, las ecuaciones predictivas a partir de la suma de los pliegues corporales o los modelos fisiológicos (Levitt, 2007; Volgyi, 2008; Bray, 2015).

A pesar de que, desde un punto de vista conceptual, parece lógico incluir esta escala entre las diferentes estrategias de valoración del paciente obeso, la cuantificación de la grasa corporal mediante cualquiera de las técnicas disponibles, no se encuentra entre las herramientas rutinarias para el estudio y caracterización del paciente con sobrepeso u obesidad (SEEDO, 2007; Bray, 2015; ACC/AHA 2014) reservándose para la realización de estudios de investigación.

No obstante, la Impedanciometría bioeléctrica por tratarse de una técnica sencilla, no invasiva y barata de medir la composición corporal podría ser de utilidad en el estudio composición corporal de los pacientes obesos en aquellos centros que dispongan de ella, como dato adicional a la antropometría y al índice de masa corporal (Bohm 2013, Elia 2013).

### 3.6. Clasificación de la obesidad según el índice de masa corporal (IMC):

El índice de masa corporal se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (metros)}$$

La determinación del IMC se considera fundamental en la valoración del paciente obeso en tanto que aporta más información sobre la masa grasa de un sujeto que su peso aislado.

A pesar de que se trata de un marcador indirecto de adiposidad y de sus conocidas limitaciones en relación a la edad, etnia o a la condición física (Prentice, 2011), el IMC es el criterio más utilizado para definir el sobrepeso y la obesidad (WHO, 2000; AGA, 2002; USPSTF, 2012; WGO, 2012) y/o sus tratamientos (AACE/TOS/ASMBS Guidelines 2013).

Esta clasificación está basada en el riesgo cardiovascular atribuible al exceso de peso.

Los criterios SEEDO (SEEDO 2007) para definir la obesidad en sus distintos grados según IMC en adultos:

- IMC <18.5 kg/m<sup>2</sup> → Peso insuficiente.
- IMC 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> → Normopeso.
- IMC 25-26.9 kg/m<sup>2</sup> → Sobrepeso grado I
- IMC 27-29.9 kg/m<sup>2</sup> → Sobrepeso grado II (preobesidad)
- IMC 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> → Obesidad tipo I
- IMC 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> → Obesidad tipo II
- IMC 40-49.9 kg/m<sup>2</sup> → Obesidad tipo III (Mórbida)
- IMC ≥50 kg/m<sup>2</sup> → Obesidad tipo IV (Extrema)

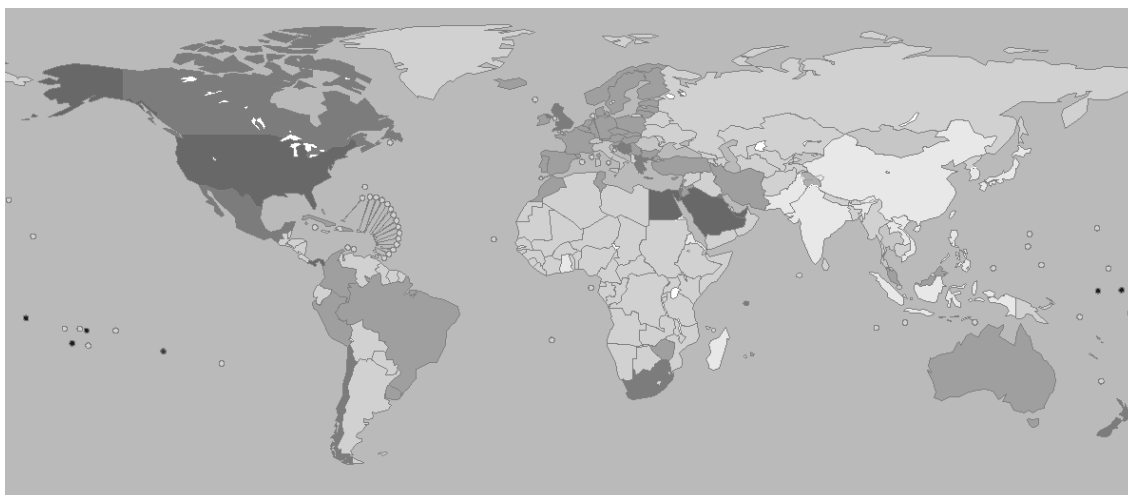
La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2000) comparte estos puntos de corte salvo en el caso de obesidad extrema, que quedaría englobado en la obesidad tipo III.

#### 4. Epidemiología de la Obesidad y el síndrome metabólico

Las dimensiones mundiales de la obesidad convierten a esta patología crónica en un problema sanitario de primer orden. Según datos de la Organización Mundial de la salud (WHO), la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo desde 1980 hasta hoy (Finucane, 2011)(WHO, 2016) y la tendencia no es sólo creciente, sino que lo hace a una velocidad inquietante.

La obesidad y el sobrepeso, antaño entendidos propios de las sociedades de mayor riqueza y opulencia se ha expandido de tal manera que hoy son muchos los países en situación de precariedad económica que presentan cifras alarmantemente crecientes de estas patologías. Sirva de ejemplo, aunque centrado en la población infantil el incremento de más del doble de la obesidad infantil en el África Subsahariana entre 1990 y 2012, pasando de 4 a 10 millones de niños obesos (Chan, 2016). El escenario en estos países de menores ingresos resulta complejo, pues coexisten la desnutrición y las enfermedades transmisibles con la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular.

Figura 2I. Distribución y prevalencia de la Obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) a nivel mundial según datos de la Organización Mundial de la Salud



Fuente: Organización Mundial de la Salud 2016

En este gráfico, la intensidad del color se corresponde con la prevalencia de obesidad. Las zonas coloreadas en tonos grises indican la ausencia de datos. El rojo más intenso corresponde a prevalencia de obesidad de  $>50\%$ , como

ocurre en Nauru (Micronesia), Samoa. En Estados Unidos la prevalencia es del 33% y en España del 15,6% según datos de la WHO.

Tomando como referencia el periodo comprendido entre 1980 y 2008, podemos observar el vertiginoso aumento del índice de masa corporal medio de la población mundial, siendo este incremento de 0,5 kg/m<sup>2</sup> por década para las mujeres y 0,4kg/m<sup>2</sup> los hombres (Finucane, 2011).

Más recientemente, se ha publicado la tendencia del índice de masa corporal en 200 países desde 1975 hasta 2014 a partir de bases de datos que incluían un total de 19,2 millones de participantes (NCD-RisC, 2016). Según este estudio los hombres han pasado de tener un IMC medio de 21,7 kg/m<sup>2</sup> a 24,2 kg/m<sup>2</sup> y las mujeres de 22,1 kg/m<sup>2</sup> a 24,4 kg/m<sup>2</sup> en las casi 4 décadas del periodo analizado. En 2014 el 39% de las personas adultas (>18 años) tenían sobrepeso y un 13% eran obesos, más de 600 millones (WHO, 2016).

A través de un modelo predictivo, se espera que para 2025 la obesidad aumente en 44 países, de tal forma que 33 de los 53 países europeos de la OMS la prevalencia de obesidad sea del 20% o más. Irlanda liderará el ranking europeo de prevalencia con cifras del 43% y a la cola se colocarán Finlandia (20%), Lituania (24%) y los Países Bajos (14%) (Pineda, 2016).

El estudio ENRICA, un estudio transversal realizado por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, tenía por objetivo establecer la historia natural de la enfermedad cardiovascular. Entre los datos recogidos de las casi 12000 personas evaluadas constaban datos antropométricos que nos permitieron conocer que el 62% de la población española tiene un exceso de peso, con un 39% de sobrepeso y un 22,9% de obesidad. La prevalencia de obesidad abdominal, definida por un índice de cintura >102 cm en varones y 88cm en mujeres fue del 36% (32% en hombres y 39% en mujeres). Este estudio, en concordancia con otros datos internacionales, puso de relevancia una mayor prevalencia entre las mujeres así como el incremento de ésta con la edad y el menor nivel educacional. Así, en edades comprendidas entre los 18 y 44 años la prevalencia de obesidad es del 15% frente al 35,1% cuando analizamos los sujetos de >65 años (Gutiérrez-Fisac, 2012). En lo referente al

nivel educacional, la prevalencia de obesidad en aquellos con estudios universitarios era casi tres veces menor (11% vs 29% en aquellos con estudios primarios).

El objetivo del estudio [Di@bet.es](http://Di@bet.es) era comparar las prevalencias de obesidad, DM y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía con respecto al resto de España. Se analizaron los datos de un total de 5103 sujetos >18 años. En este estudio se observó una mayor prevalencia en Andalucía, estadísticamente significativa, no sólo de obesidad (37% vs. 26,6%), sino de DM (16,3% vs 12,5%), hipertensión (43,9% vs 39,9%) e inflamación (32% vs 28,3% medida como proteína C reactiva  $\geq$  3mg/dl) (Valdés, 2014)

Más recientemente, tenemos el estudio ENPE (Encuesta Nacional de la Población Española) cuyo objetivo fue describir la prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en la población española no institucionalizada a partir de los datos de 6800 sujetos valorados entre 2014-2015. Los resultados del estudio ENPE son similares a los del estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) en lo que a cifras se refiere, así como la mayor prevalencia entre las mujeres y con la edad. Además el estudio ENPE ofrece una distribución de la obesidad a nivel nacional, poniendo de manifiesto la desigualdad entre comunidades autónomas. Así, Andalucía, Galicia y Asturias presentan prevalencias de obesidad >24%; Castilla León, Aragón, Castilla La Mancha, Madrid y Murcia con prevalencias de obesidad entre el 22 y el 24%; Extremadura, Valencia, Navarra y Canarias entre 18-21,9% y Cantabria, País Vasco, Cataluña y Baleares >18% (Aranceta-Bartrina, 2016)

En el portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en su portal estadístico ofrece datos de prevalencia globales para el año 2014 de sobrepeso (35,74%) y de obesidad (16,91%). El portal permite además ver la evolución histórica, aportando datos desde 1987, lo que deja entrever que los datos de prevalencia del año 2014, superan en más del doble a los datos de 1987.

El análisis de la prevalencia del síndrome metabólico a partir de los datos del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) reveló cifras del



21,8% globales y del 23,7% cuando se ajustaba en función de la edad. Como la obesidad, es más prevalente entre las mujeres (Ford, 2002). La etnia o raza también es importante como puede observarse en el hecho de que el síndrome metabólico alcance máximos tanto en mujeres como en hombres rozando el 40% entre ellas y casi el 30% en ellos.

Como la obesidad, la tendencia de la prevalencia de síndrome metabólico en los últimos años en Estados Unidos es la alza.

En España contamos con el estudio DARIOS (Fernández-Bergés, 2012), un estudio específicamente diseñado para actualizar los datos de prevalencia del síndrome metabólico aplicando los criterios diagnósticos de la versión unificada de la NCEP ATP3 (Alberti, 2009) a partir de los datos de 10 comunidades autónomas con un tamaño muestral final de 24670 sujetos (supone el 70% de la población española entre 35-74 años). Los resultados mostraron cifras de prevalencia global del 31% siendo más prevalente entre los hombres (32%) que entre las mujeres (29%). Además, se observó que los componentes del síndrome metabólico que más frecuentemente se dieron en las mujeres españolas fueron la obesidad y el HDL-c bajo, mientras que en los hombres fueron más prevalentes la glucemia basal alterada y la hipertrigliceridemia y ello se mantuvo para el global y en el análisis por comunidades autónomas. Como en otros estudios, también se pudo comprobar que la prevalencia aumenta con la edad de los sujetos. El estudio DARIOS también permitió obtener datos de prevalencia de sobrepeso (51% hombres y 36% en mujeres) y de obesidad (28% en ambos sexos) y de obesidad abdominal (36% hombres y 55% mujeres) (Félix-Redondo, 2013)

Un subanálisis del estudio ENRICA mostró prevalencias del síndrome metabólico del 22,7%, siendo más frecuente en los hombres hasta los 65 años y a partir de esa edad las mujeres con síndrome metabólico superaron a los hombres. Las comunidades de Andalucía, Baleares y Canarias registraron las cifras de prevalencia más altas, doblando en algunos casos a las comunidades de menor incidencia. (Guallar-Castillón, 2013).

Como se desprende de la literatura, tanto la obesidad como el síndrome metabólico constituyen actualmente entidades altamente prevalentes en

nuestro país, con una distribución desigual por sexos, por comunidades autónomas y que aumenta de forma considerable con la edad, aspecto que contribuye a elevar la preocupación socio-sanitaria en torno a estas patologías dado el envejecimiento progresivo que se observa en la sociedad española.

## 5. La obesidad a lo largo de la vida, su historia natural.

Una persona puede desarrollar obesidad en cualquier momento a lo largo de su vida. Sin embargo, es posible identificar una serie de momentos vitales en los que la ganancia ponderal es más importante y que pudieran tener cierta relevancia como marcadores de un mayor riesgo de desarrollar obesidad en un futuro (Dietz, 1994), (<sup>2</sup>Bray, 2015).

### 5.1. Ganancia ponderal en la infancia y adolescencia

Disponemos de evidencia científica que certifica que existen al menos 2 sino 3 periodos críticos en el desarrollo de la obesidad y las complicaciones. Una primera etapa podría ser la gestación e infancia temprana, el periodo de ganancia adiposa que suele ocurrir a los 5-7 años y por último, la adolescencia. La trascendencia de la obesidad en estas etapas de la vida parece ser mayor que en otros momentos de la vida en tanto que condiciona o incrementa el riesgo de desarrollar obesidad persistente y las complicaciones clásicas (Dietz, 1994). Los mecanismos que potencian o magnifican la repercusión del exceso de peso en estos puntos críticos se desconocen.

La teoría de la programación del desarrollo ("*Developmental programming*") sostiene que las características ambientales presentes en el momento de la concepción, la vida fetal y neonatal se erigen como factores con capacidad potencial para influenciar la estructura, función y metabolismo de los órganos y sistemas (El Hajj, 2014). En este sentido, se cree que la transmisión epigenética de la susceptibilidad a desarrollar la obesidad durante estos periodos podría liderar el incremento del riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular (Ozanne, 2015).

El modelo experimental con la mosca *Drosophila melanogaster* sugiere la existencia de una reprogramación metabólica de la descendencia a través de la dieta paterna. Según este estudio dos días de intervención dietética serían suficientes para facilitar el desarrollo de obesidad de la descendencia.

La obesidad infantil constituye un problema sanitario tan o incluso más importante que la obesidad adulta por varios motivos:

– La elevada prevalencia:

En las últimas tres décadas la prevalencia de obesidad infantil ha aumentado de forma alarmante (Wang, 2006). A nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud 42 millones de niños (entre 0 y 5 años) presentaban sobrepeso u obesidad en el año 2013. La prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en los países desarrollados alcanzó cifras del 23,8% en niños y 22,6% en niñas en 2013 y en los países en vías de desarrollo 12,9% y 13,4% respectivamente (Ng, 2014).

En los últimos años parece que la tendencia se está estabilizando (Cali, 2008). En Estados Unidos uno de cada 3 niños presenta sobrepeso u obesidad (Ogden, 2014). En España el estudio ALADINO (Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España) observó una prevalencia de obesidad de 18,4% en los 7569 niños de entre 6 y 9 años aplicando los criterios de obesidad de la organización mundial de la salud (Pérez-Farinós, 2013). Si el análisis poblacional se lleva a cabo a través de la medición de la cintura y su correlación con la talla, como criterio diagnóstico de obesidad abdominal nos encontramos con una prevalencia del 21,3% para los niños de 6 a 11 años y del 14,3% para los de 12 a 17 años (Schröder, 2014). El análisis por sexos indicó una mayor prevalencia entre los chicos para ambas franjas etarias. Como en los adultos, la distribución por comunidades autónomas fue desigual.

– El incremento de la morbi-mortalidad en la infancia

La obesidad infantil se asocia a un incremento de la morbilidad, con afectación prácticamente de todos los órganos y sistemas incluyendo cardiovascular, endocrino-metabólico, gastrointestinal, músculo-esquelética, pulmonar, neurológico etc.) y que repercuten tanto en su calidad de vida como en su crecimiento y desarrollo y sus relaciones sociales.

Prediabetes (Williams, 2005), (Van der Aa, 2015), y/o DM (Pinhas-Hamiel, 1996),(Jones, 2008), hipertensión arterial (Wirix, 2015), hipercolesterolemia (Cai, 2014), esteatosis hepática (Huang, 2013) o síndrome metabólico (Steinberg, 2009) son algunas de las alteraciones clásicamente observadas en los adultos que podemos encontrar también en los niños obesos.

La obesidad infantil se asocia a enfermedad vascular aterosclerótica en los adolescentes y adultos jóvenes. Así el IMC en varones jóvenes se asocia con estrías grasas y lesiones sobrelevadas a nivel coronario (McGil, 2002).

Asimismo, una revisión sistemática y metanálisis recientemente publicado se observa un mayor riesgo de DM (OR 1.70; 95% CI 1.30–2.22), enfermedad coronaria (OR 1.20; 95% CI 1.10–1.31) así como determinados cánceres (Llewellyn, 2016).

- Su asociación con la obesidad y otras comorbilidades en la edad adulta.

La obesidad que se desarrolla en una fase temprana de la vida constituye un momento crítico en la iniciación de una serie de procesos de índole patológica que culminarán en la etapa adulta afectando a la calidad de la longevidad. La teoría de los periodos críticos postula la existencia de una serie de momentos a lo largo de la vida en la que los efectos ambientales en un sentido amplio se magnifican (Must, 2012). Dietz fue el primero en sugerir que la adolescencia constituía uno de estos periodos críticos en el desarrollo de la obesidad (Dietz, 1994).

La obesidad en la adolescencia está intensamente asociada con un incremento de riesgo de obesidad severa en la edad adulta (Deshmukh-Taskar, 2006), (The, 2010), (Llewellyn, 2016) así como con la enfermedad aterosclerótica (McGil, 2002) y enfermedad coronaria (Owen, 2009) con todo lo que ello conlleva en términos de morbilidad y mortalidad.

La relación entre la obesidad infantil y la hipercolesterolemia, la DM o el síndrome metabólico en la edad adulta no está tan clara y es escasa la certeza a nivel científico al respecto (Lloyd, 2012). Una revisión sistemática recientemente publicada pone de manifiesto que aunque la evidencia científica disponible apoya la relación entre la obesidad infantil y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, es precaria la información disponible sobre los efectos independientes del IMC o la adiposidad en la edad adulta (Park, 2012).

En los 1877 sujetos con sobrepeso incluidos en el “Tercer Estudio Harvard de Crecimiento (1922-1935)” se observaron los efectos a largo plazo de presentar un exceso de peso. Estos efectos fueron distintos en función del sexo de tal forma que, en mujeres se asoció a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y cáncer de mama y en los hombres a mayor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria (Must, 2012).

## 5.2. Ganancia ponderal en la edad adulta

La ganancia ponderal en la edad adulta es diferente en función del sexo (Deshmukh-Taskar, 2006).

Así, en los hombres la ganancia ponderal suele ser el resultado de los cambios que acontecen en los hábitos de vida entre los 20-25 años, a partir de los cuales, por distintos motivos, el sedentarismo se impone sobre la actividad física, así como la responsabilidad profesional y familiar. A partir de ese momento, lo habitual es la ganancia de peso hasta la década de los 60 en las que se observa cierta estabilización ponderal.

Las mujeres suelen identificar tres situaciones clave a lo largo de la vida adulta en relación a la ganancia ponderal: el embarazo, la menopausia y el uso de anticonceptivos.

La mayoría de las mujeres contemporáneas hacen referencia al embarazo como una de las situaciones asociadas a una ganancia ponderal superior al habitual y con cierto carácter de permanencia. Esta ganancia de peso acontece en relación con el embarazo y con la presencia de determinados factores como la susceptibilidad genética, los cambios de hábitos antes, durante y tras el parto (disminución de la actividad física, abandono del hábito tabáquico etc.) (Schmitt, 2007), y contribuyen de forma notoria al desarrollo de sobrepeso y obesidad en las mujeres.

Fisiológicamente, la mayor parte del peso ganado durante el embarazo se pierde inmediatamente tras el parto (peso del recién nacido, líquido amniótico, placenta etc.) o en las semanas posteriores (exceso de fluidos). De tal forma que a posteriori es la grasa ganada durante el embarazo la que justifica la retención de peso. Esta grasa sin embargo, se va perdiendo de forma progresiva, con la lactancia y la recuperación de cierta normalidad; de tal forma que, la retención de peso posterior parece relacionarse, a largo plazo, con los cambios de hábitos (crianza de los niños, escasa actividad física por falta de tiempo, patrón alimentario desordenado, picoteos etc. ) y no con el embarazo en sí mismo.

En 1990 el Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en inglés Institute of Medicine) publica sus recomendaciones sobre ganancia de peso durante el embarazo y, específicamente, la tasa de ganancia durante el 2º y tercer trimestre. Se toma como referencia el IMC de partida aunque en esa época aún no estuvieran establecidos los puntos de corte para la normalidad, sobrepeso, obesidad etc.

Sin embargo, estas guías no se diseñaron pensando en un futuro lleno de cambios, con mujeres cada vez más pesadas, con embarazos más tardíos y con unos hábitos de vida también muy distintos. Ello motivó que en 2009 se publicara una actualización de estas guías de la mano del Instituto de Medicina (IOM) y el Consejo Nacional regulador (NRC, por sus siglas en inglés National Research Council) con el objetivo establecer los límites de la ganancia ponderal de tal forma que la madre y la descendencia quedasen lo más protegidos posibles de los efectos deletéreos del exceso de peso (Rasmussen, 2009). La ganancia excesiva de peso durante el embarazo comparada con la adecuada se asocia a un incremento del riesgo de sobrepeso en la infancia del 21-57% (Nehring, 2013) y a una mayor retención del peso tras el parto en la madre (Nehring, 2011) a corto y largo plazo (Mannan, 2013).

En un metanálisis recientemente publicado se observó que la ganancia ponderal excesiva durante el embarazo, y no el IMC al inicio del embarazo, determina el carácter a corto o largo plazo de la retención del peso ganado tras el embarazo y su implicación en el desarrollo de obesidad en la madre (Rong, 2015). Sin embargo, cuando se compara la incidencia de obesidad entre las mujeres nulíparas con la de las mujeres que sí han tenido hijos no parece que el embarazo en sí mismo incremente el riesgo de desarrollar obesidad (Robinson, 2014).

La menopausia constituye otro de esos momentos en la vida de las mujeres en las que suele acontecer una ganancia de peso relevante. Las mujeres menopaúsicas tienen mayores IMC que las premenopáusicas tras ajustar por edad, dieta, actividad física y hábito tabáquico (Pasquali, 1994).

La menor síntesis endógena de estrógenos parece ser el principal responsable de estos cambios en la grasa corporal, además otros autores señalan el papel de la ratio estrógenos/andrógenos en la distribución de la grasa (Lovejoy, 2003) y el de la inactividad física (Gao, 2016).

Tras la menopausia se observa un incremento acumulativo de grasa corporal de aproximadamente 3.4kg y 5.7 cm del índice cintura en los primeros seis años. La masa muscular, por el contrario disminuye (Sowers, 2007).

En lo que respecta al tratamiento con anticonceptivos parece tratarse más bien de una creencia popular que de una realidad avalada por la evidencia científica.

En una revisión sistemática de la literatura sobre los efectos de los anticonceptivos sobre el peso de las mujeres se concluye que no se observa una ganancia ponderal asociada a su uso en mujeres menores de 18 años, aunque son pocos los estudios en mujeres tan jóvenes (Warholm, 2012). Incluso se han publicado estudios en los que el tratamiento con anticonceptivos (Etinilestradiol y acetato de clormadinona) se asoció a una reducción de la masa grasa (Uras, 2009).

Posteriormente, Gallo y colaboradores publicaron una revisión sistemática para The Cochrane Database en la que se concluye que no existe evidencia para determinar los efectos de los anticonceptivos en el peso a partir de los estudios publicados pero que, en cualquier caso ese efecto sobre el peso no parece relevante (Gallo, 2014).

### 5.3. Ganancia ponderal a lo largo de la vida.

La probabilidad de desarrollar sobrepeso y/o obesidad a lo largo de la vida adulta parece ser muy elevada. A partir de los datos de la cohorte prospectiva del Framingham Heart Study (1971-2001) se sabe que a los 4 años, la tasa de desarrollo de sobrepeso varía entre el 14 y 19% en mujeres y 16-30% en hombres. En el caso de la obesidad esta tasa fue del 5-7% en mujeres y 7-9% en hombres. A largo plazo (30 años) el riesgo fue similar para ambos sexos, más de la mitad de la cohorte desarrolló sobrepeso y un tercio de las mujeres y un cuarto de los hombres desarrollaron obesidad (Vasan, 2005).



## 6. Etiopatogenia

Aunque las cifras de prevalencia e incidencia de sobrepeso y obesidad varían de unos países a otros puede asumirse el carácter epidémico, ciertamente preocupante que ha adquirido el exceso de peso en los últimos años.

La globalización, el sedentarismo, los cambios de hábitos de vida y especialmente el cambio a un patrón alimentario a base de alimentos de baja calidad nutricional, alta densidad calórica y bajo precio podrían justificar con creces el comportamiento epidemiológico, sin embargo, realmente se desconoce qué hay detrás de este crecimiento exponencial (Heitmann, 2012). En lo que respecta a la etiopatogenia de la obesidad, de forma general se asume la participación de múltiples factores, que interactúan entre ellos, fundamentalmente de índole genética, metabólica, bioquímica, social y cultural ambiental. Sin embargo, es posible que estemos obviando otros factores como es el caso de la epigenética, entendiendo por ésta la regulación de la expresión de determinados genes sin afectar a la composición de los genes en sí mismos que pudieran protagonizar determinados patrones de comportamiento etc.

### 6.1. Factores genéticos

No hay duda de que existe un componente genético en la obesidad (Loos, 2012). Esta aseveración se sustenta en los avances en la caracterización genética de la susceptibilidad genética, habiéndose identificado 127 loci en el genoma humano relacionados con el desarrollo de las formas comunes de obesidad en diferentes poblaciones de diversas etnias (Singh, 2017); pero también en el hecho epidemiológico de que no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente obesogénico desarrollan obesidad y esa susceptibilidad podría estar genéticamente determinada. Por último, desde el punto de vista clínico podemos ver como estudios familiares y en gemelos corroboran que el 40-70% de las variaciones interindividuales en la susceptibilidad a la obesidad podrían atribuirse a la genética (Rankinen, 2006) o cómo determinados tipos de obesidad responden a la afectación de un único gen.

En las últimas dos décadas se han multiplicado los estudios dirigidos a identificar los posibles determinantes genéticos de la obesidad. La disponibilidad, desde 2005, de los estudios de asociación del genoma completo

(GWAS por sus siglas en inglés, Genome-wide Association study) han supuesto un gran avance (Singh, 2017) identificando múltiples polimorfismos asociados con el índice de masa corporal, con la distribución de la grasa corporal (Livingstone, 2016), circunferencia de la cintura, ratio cintura cadera (Wang Y, 2016), porcentaje de grasa corporal y obesidad extrema de comienzo temprano (Loos 2012). El proyecto Human Obesity Gen Map, en su 12ª actualización, y lamentablemente, la última hasta la fecha, revisó la literatura publicada alrededor del componente genética de la obesidad correspondiente al año 2005. En ella, señalaban la existencia de 135 genes candidatos potencialmente asociados a la obesidad y fenotipos relacionados con ésta y hasta 253 loci con implicación en los rasgos de obesidad (Rankinen, 2006)

En el año 2015 se reconocían 97 polimorfismos que representan el 2.7% de las variaciones en el índice de masa corporal. Los resultados de los estudios GWAS sugieren que aproximadamente el 20% de la variación en el IMC puede adjudicarse a las variaciones genéticas (Locke, 2015). En una revisión posteriormente publicada se eleva a 300 la cifra de polimorfismos asociados a la obesidad (Heymsfield, 2017).

Los más relevantes son el *gen FTO* (Fat mass Obesity associated), el gen del receptor 4 de melanocortina (*gen MC4R*) y el gen para la proteína transmembrana 18 (*gen TMEM18*) entre otros.

La obesidad puede desarrollarse en el contexto de un síndrome como veremos más adelante, sirva de ejemplo el Síndrome de Prader- Willi o hacerlo de forma aislada o no formando parte de un síndrome.

Las formas no sindrómicas de enfermedad son más prevalentes y por tanto con mayor relevancia desde una perspectiva sanitaria global. Se distinguen dos grandes grupos en función de la alteración/es genéticas que condicionen el desarrollo de la obesidad.

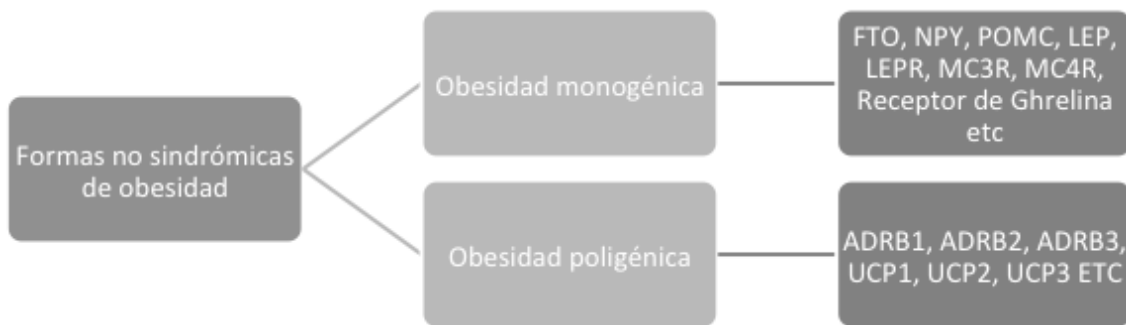


Figura 3l: Clasificación de la obesidad según las alteraciones genéticas

#### 6.1.1. Obesidad no sindrómica monogénica.

La obesidad monogénica es aquella que está determinada por una mutación genética única. Por lo general, son formas poco frecuentes, de afectación muy precoz que conllevan el desarrollo de obesidad severa durante la infancia.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas formas de obesidad tienden a guardar relación con la regulación del peso, homeostasis energética, adipogénesis y /o regulación del apetito.

A continuación se detalla una descripción breve de las mutaciones genéticas mas estudiadas en la obesidad monogénica:

##### ✓ *Gen FTO* (Fat mass and Obesity related)

Se trata de un gen de gran tamaño, que contiene 9 exones y 400 kb y que se localiza en el locus 16q12.2 (Singh, 2017). El hallazgo de su asociación con la obesidad fue, en cierto modo, accidental pues lo que se creía haber identificado mediante técnicas de GWAS en el año 2007 fueron una serie de polimorfismos en la región 16q12 que parecían asociados a la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (Frayling, 2007). Fue tras el ajuste por IMC cuando la asociación con la DM desapareció por completo sugiriendo esta asociación podría estar mediada por sus efectos sobre el índice de masa corporal (Yeo, 2014). Tras el hallazgo trató de replicarse en distintas poblaciones (África, Este de Asia, India, Europa etc.), incluidas la española (Rodríguez-López, 2010), en adultos, niños

y adolescentes llegándose la conclusión de que FTO era el primer gen con variantes comunes, aunque no codificantes, que afectan la susceptibilidad a la obesidad en la población general (Loos, 2012). En concreto, los polimorfismos de que afectan a un único nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés, Single Nucleotide Polymorphism) en el primer intrón de FTO muestran la asociación más potente con el IMC de los sujetos Europeos (Ramanchadrappa, 2011)

Se expresa de forma ubicua en humanos y animales, sin embargo, encontramos su máxima expresión en sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo donde se centra la regulación del apetito (Singh, 2017). A nivel de hipófisis y glándulas adrenales la expresión de FTO también es elevada, lo que sugiere un posible papel para el eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal en la regulación del peso corporal (Dina, 2007) . A nivel del Núcleo Arcuato, la expresión de FTO está regulada de bidireccional en función del estado nutricional, de tal forma que aumenta tras varias semanas de exposición a una dieta rica en grasa y se suprime tras varias 48 horas de ayuno (Yeo, 2014).

El mecanismo fisiopatológico de FTO parece estar relacionado con la supresión de la actividad termogénica a nivel mitocondrial en el tejido adiposo (Claussnitzer, 2015)

Los sujetos homocigotos para la variación de FTO conocida como rs9939609 pesan de media 3 kg más y tienen 1.7 veces más riesgo de ser obesos comparados con aquellos homocigotos para el alelo de bajo riesgo (Frayling, 2007). Una revisión sistemática y metanálisis reciente aborda de forma crítica la significación clínica de ser portador del *FTO minor allele* con respecto a las intervenciones terapéuticas en obesidad. Los resultados de la inclusión de 8 estudios con un total de 9563 pacientes permitieron concluir que los portadores del *FTO minor allele* respondían de forma similar a los no portadores a los cambios en el estilo de vida y tratamientos dirigidos a la pérdida de peso (Livingstone, 2016).

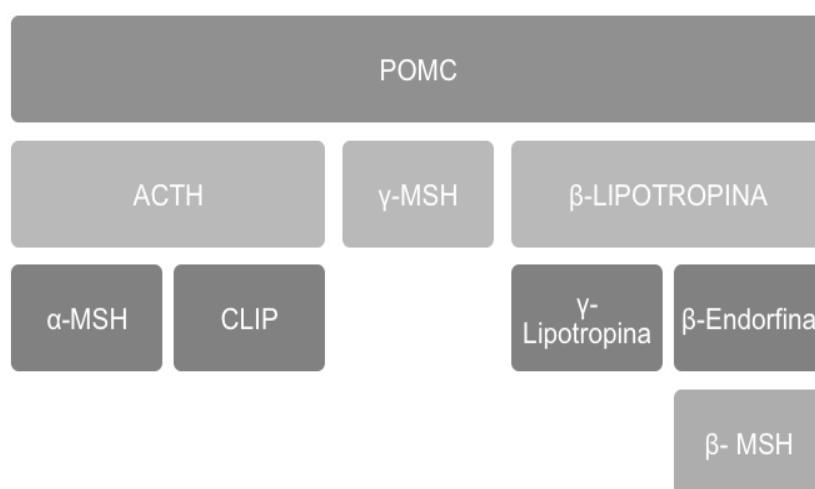
El papel fisiológico del FTO es, sin embargo, menos conocido. La inactivación experimental de la actividad enzimática de FTO conlleva el desarrollo de un cuadro letal con afectación severa a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular así como otras alteraciones (cuello corto, cutis marmorata, retrognatia etc) de herencia autosómica recesiva. Ello podría indicar un papel

esencial en el normal desarrollo del sistema nerviosa central y del sistema cardiovascular (Boissel, 2009).

✓ *Gen POMC* (Pro-Opio-Melanocortina)

El gen de la POMC codifica un polipéptido de gran tamaño que da lugar, tras sufrir un procesamiento post-traducciona l amplio para dar lugar a otras proteínas, mayoritariamente hormonas.

Figura 4l: POMC y sus derivados



Entre ellas destaca la ACTH (Hormona córticotropa),  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos) y la  $\beta$ -Endorfina.

Los primeros datos que sugirieron que los péptidos derivados de la POMC, concretamente la hormona adreno-córticotropa (ACTH) y la hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos (MSH por sus siglas en inglés  $\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone) podrían jugar un papel en el balance energético datan de 1976 cuando se observó cómo incrementaban la lipólisis de células adiposas de ratones y conejos (Ramachandran, 1976). Posteriormente en 1998 se describieron dos niños con un déficit congénito de POMC y de sus productos. El cuadro clínico incluía la sintomatología del déficit de ACTH (hipocortisolemia), anomalías en la coloración del pelo (pelo rojizo, probablemente por la ausencia de estímulo de los melanocitos) y obesidad severa, de comienzo precoz asociada a hiperfagia (Krude, 1998).

Los estudios experimentales en animales permitieron conocer que el fenotipo POMC null manifestaba un cuadro similar al de los humano, mientras que la pérdida de una sola de las dos copias hacía a los ratones más susceptible a la obesidad secundaria a la dieta alta en grasa, poniendo de manifiesto una interacción entre el ambiente y la genética. Otro de los efectos derivados de la falta de una de las copias es una conducta alimentaria con una marcada preferencia por los alimentos grasos (Coll, 2009).

El gen de la PCSK1 (Proteína convertasa 1) codifica una proteína, perteneciente a la familia de las proteínas similares a la Subtilisina, que se expresa a nivel de las células neuroendocrinas y que convierte prohormonas en sus respectivas formas funcionales, como es el caso de la POMC. Los humanos homocigotos o con mutaciones heterocigotas que condicionan una pérdida de función de PCSK1 presentan un cuadro variable pleiotrópico consistente en alguno/s de los siguientes: obesidad, diarrea malabsortiva, hipogonadismo hipogonadotrofo, alteración de la función adrenal o tiroidea, alteración de la glucemia etc. Las mutaciones en PCSK1 causan obesidad monogénica (Benzinou, 2008),(Singh, 2017). Recientemente, se ha observado que las variaciones comunes de este gen p.e a nivel de un único nucleótido (SNPs) parecen asociarse con el IMC, alteraciones del metabolismo de la glucosa y elevación de los niveles de proinsulina, lo que sugiere un posible papel en la patogenia de la obesidad común o poligénica (Benzinou, 2008) (Stijnen, 2016) (Singh, 2017).

#### ✓ *Gen de la leptina y sus receptores*

El descubrimiento de la leptina en 1994 trajo consigo un avance considerable en el estudio de la obesidad al tratarse de uno de los factores derivados del tejido adiposo más importante.

El gen que la codifica, denominado gen Ob (de obesidad) o Lep (en nomenclatura de la HUGO, de sus siglas en inglés Human Genome Organisation) está localizado en el cromosoma 7 (7q31.3) y se compone de 3 exones y 2 intrones que suponen un total de 20 kb de DNA (Klok, 2007).

La mayor parte de la producción de Leptina (80% del total) tiene lugar a nivel del tejido celular subcutáneo (Minocci A, 2000), (Margetic, 2002), (Antuna-Puente 2008). Además de en los adipocitos diferenciados, se ha demostrado la

expresión de leptina en otros tejidos como el fundus gástrico (Procaccini, 2012), musculo esquelético, hígado, placenta (Meier, 2005), epitelio mamario, corazón (Klok, 2007) sistema linfático y médula ósea (Mantzoros, 2011).

Actúa como una hormona circulante que, tras atravesar la barrera hemato-encefálica, actúa sobre receptores específicos, en su mayoría ubicados a nivel del hipotálamo donde la regula la ingesta, gasto energético y la termogénesis (Zhang, 1994) si bien se han descrito otras acciones de leptina a nivel inmunológico (Procaccini 2017), relacionadas con la pubertad (Margetic, 2002) o con el metabolismo de la glucosa (Gautron, 2011), (Mantzoros, 2011) entre otras. A nivel del núcleo Arcuato Leptina ejerce su efecto regulador de la ingesta a través de un mecanismo dual: de un lado suprime la expresión del neuropéptido Y (NPY) y de la proteína relacionada Agoutí (AgRP), dos potentes estimulantes del apetito; y de otro, promueve la expresión de la  $\alpha$ -MSH (Hormona estimulante de los melanocitos) la cual se comporta como un inhibidor del apetito (Morton, 2007), (Gautron 2011). En definitiva, leptina disminuye la ingesta mediante la supresión de factores orexígenos y la promoción de factores anorexígenos.

En 1997 se describen dos casos de obesidad severa en dos primos de corta edad (86kg para una niña de 9 años y 29kg para un niño de 2 años) pertenecientes a una familia paquistaní. En ambos casos los niveles de Leptina circulantes fueron indetectables y presentaban una mutación a nivel del gen de leptina que condicionaba la expresión truncada y la no secreción de la proteína (Montague 1997), (Farooqi, 2005). Posteriormente, se describen casos similares en una familia turca con una mutación homocigota de características similares, en esta ocasión cursaban también con hiperfagia, edad ósea avanzada e hiperinsulinemia y en algunos casos retraso puberal e hipogonadismo hipogonadotrofo (Strobel, 1998) y alteraciones en la inmunidad celular (Farooqi, 2007). La prevalencia e incidencia de la deficiencia congénita de leptina es baja, habiéndose descrito sólo algo más de una docena de casos (Farooqi, 2007)

Más recientemente se han descrito varios casos de deficiencia funcional de leptina, es decir, la mutación responsable condiciona la expresión y secreción de leptina y por tanto es detectable en sangre pero funcionalmente carece de actividad alguna (Wabitsch, 2015).

En humanos se ha descrito el desarrollo de obesidad tras la mutación del receptor de leptina, una proteína transmembrana perteneciente a la familia de receptores de citoquinas. No todos los polimorfismos descritos para el gen del receptor de leptina se asocian a desarrollo de obesidad (Yiannakouris, 2001). Se cree que este defecto es menos frecuente que la mutación del gen OB como causa de obesidad.

Farooqui y colaboradores llevaron a cabo el análisis genético en 300 sujetos con obesidad e hiperfagia para estudiar la prevalencia de este defecto genético. Encontraron que el 3% de la cohorte estudiada presentaba mutaciones incapacitantes en el receptor de leptina y ello se asociaba a obesidad, hiperfagia, alteraciones del sistema inmune e hipogonadismo hipogonadotropo, aunque siempre de forma más leve que cuando el trastorno afecta al gen OB. Los niveles de leptina estuvieron dentro de los rangos de lo esperable atendiendo al porcentaje de masa grasa, por lo que su determinación no resulta de utilidad para el diagnóstico de este déficit genético. No responden al tratamiento exógeno con leptina (Farooqui, 2007). Más recientemente se han descrito dos polimorfismos del gen que codifica el receptor de leptina en Yakarta, Indonesia asociados a obesidad (Hastuti, 2016).

#### ✓ *Gen del NPY* (Neuropéptido Y)

El neuropéptido Y es un neurotransmisor de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de los polipéptidos pancreáticos (Polipéptido pancreático, PP y Péptido YY, PYY)(Tatemoto, 1982).

El NPY está considerado uno de los más potentes péptidos estimulantes del apetito que desempeña un papel crucial en el control del balance energético (Singh, 2017).

La administración puntual de NPY resulta en un incremento de la ingesta de agua y alimentos y la administración crónica de NPY se asocia a hiperfagia y ganancia ponderal en animales de experimentación donde se ha descrito una mayor expresión de RNAm de NPY en los modelos animales de obesidad (Bray, 2000), (Sato, 2009). En el humano sin embargo, la evidencia científica a este respecto es más limitada.

Las funciones de NPY están mediadas por su unión a 5 receptores NPY (Y1, Y2, Y4, Y5 y Y6) y receptores acoplados a proteínas G. La amplia distribución



de estos receptores por los distintos órganos y tejidos sugiere su papel en distintas funciones fisiológicas.

La relación entre este neuropéptido orexígeno y la obesidad se ha descrito en algunos estudios. Bray y colaboradores describieron varios casos de obesidad asociados a variaciones en el gen NPY en sujetos mexicanos (Bray, 2000).

Asimismo, polimorfismos de nucleótido único (SNPs) para este gen se han relacionado con el desarrollo de obesidad (Ding, 2005) y complicaciones asociadas como hipertensión arterial, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria (Karvonen, 2001).

En lo que respecta a los receptores para NPY se han descrito polimorfismos que se asocian con el IMC, algunos son protectores y otros colocan en situación de mayor riesgo de desarrollar obesidad. El papel en la mayor predisposición al desarrollo de obesidad parece ser independiente de *FTO* y de los MCR4 (receptor de melanocortina 4) (Hunt, 2011)

#### ✓ *Gen del receptor para Ghrelina*

La Ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos que se produce en la mucosa gástrica. Su producción aumenta en los periodos de ayuno así como en las situaciones que condicionan un balance energético negativo. Por el contrario, los niveles de Ghrelina son bajos tras la ingesta, en situación de hiperglucemia o en la obesidad. La evidencia disponible atribuye a la Ghrelina un papel fundamental en la regulación neurohormonal de la ingesta y de la homeostasis energética.

El receptor de Ghrelina es un receptor de 7 dominios transmembrana implicado en una amplia variedad de funciones incluidas la secreción de la hormona del crecimiento, la regulación del apetito y la homeostasis energética y acumulación de grasa. También se le atribuyen funciones relacionadas con la regulación del comportamiento y del estado de ánimo (Sivertsen, 2013), metabolismo de la glucosa, secreción y motilidad gástricas, función inmune y cardiovascular (Singh, 2017). Sin embargo, sus funciones más estudiadas están relacionadas con la potente estimulación de la secreción de la hormona del crecimiento y la inducción del apetito (Wang W, 2016).

El receptor de Ghrelina, antaño conocido como el Secretagogo de la hormona del crecimiento, ha sido de objeto de estudio desde una perspectiva

farmacológica con el fin último de modular algunas de sus funciones fisiológicas, entre ellas las que guardan relación con la ingesta oral.

Se han identificado mutaciones de este gen que se asocian a obesidad y talla baja (Holst, 2006).

No obstante, los datos disponibles sugieren que los polimorfismos que más frecuentemente encontramos en los genes de Ghrelina y su receptor no parecen contribuir de forma relevante al desarrollo de obesidad aunque sí pueden conllevar alteraciones del peso, del comportamiento y contribuir a la insulin-resistencia (Gueorgiev, 2008). En una revisión recientemente publicada se seleccionan un total de 7 estudios sobre polimorfismos de Ghrelina y de su receptor de los cuales 3 encuentran asociación entre dichos polimorfismos y el desarrollo de obesidad frente a cuatro que no observan dicha asociación (Ghalandari, 2015), por lo que tendremos que esperar a la publicación de más estudios que resulten arrojen luz sobre la contribución genética de Ghrelina y su receptor.

#### ✓ *Gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R)*

El MC4R es uno de los receptores más importantes en el sistema de la melanocortina (Singh, 2017) y su deficiencia representa la forma más común de obesidad monogénica (Farooqi, 2003), (Dubern, 2007) (Girardet, 2014).

Se denomina sistema hipotalámico de la melanocortina a un punto de intersección en el neurocircuito que conecta el apetito y el control autonómico y neuroendocrino del metabolismo con las señales metabólicas periféricas con el objetivo de mantener el peso.

Los receptores de melanocortina son receptores con siete dominios transmembrana perteneciente a la familia de receptores acoplado a proteína G. Existen 5 receptores de melanocortina que se han ido numerando en función del orden de clonación. Los receptores 3 y 4 se conocen también como receptores neurales de melanocortina por su mayor expresión a nivel cerebral, si bien también se expresan a nivel periférico (Girardet, 2014).

MC4R se expresa mayoritariamente a nivel de hipotálamo donde ejerce una acción reguladora de la ingesta mediante la integración de señales orexígenas de la mano de la proteína r-Agoutí y anorexígenas o saciantes de la mano de  $\alpha$ -MSH (Dubern, 2007). Asimismo, se expresa en astrocitos, adipocitos, músculo y sus funciones guardan relación con la ingesta, balance energético,

tolerancia a fármacos/drogas y comportamiento sexual. También ejerce acciones antiinflamatorias (Singh 2017)

Las acciones de  $\alpha$ -MSH sobre MC4R conllevan una disminución de la ingesta, así, en estudios de experimentación con ratones portadores de mutaciones invalidantes de MC4R se ha observado obesidad severa y precoz, hiperfagia e hiperinsulinemia. Estas mutaciones también se han observado en humanos obesos (Farooqi, 2000), (Vaisse, 2000), (Hinney, 1999) (Dubern, 2007).

Farooqi y colaboradores evaluaron 500 sujetos con obesidad severa infantil con el fin de determinar la secuencia de nucleótidos del gen MC4R. El 5.8% de los sujetos presentaban mutaciones para el gen MC4R. El fenotipo incluía obesidad severa, aumento de masa magra, incremento del crecimiento lineal, hiperfagia e hiperinsulinemia severa especialmente en los pacientes homocigotos (Farooqi, 2003). Algunos SNPs que afectan al gen de MC4R asocian, además de obesidad severa de inicio precoz y la hiperfagia, determinados patrones de ingesta con predilección por la sal (Lv, 2015), por los alimentos hipercalóricos bajos en carbohidratos y proteínas (Khalilitehrani, 2015).

#### ✓ *Gen del receptor de melanocortina 3 (MC3R)*

El gen que codifica el receptor de melanocortina 3 tiene un único exón y está localizado en el cromosoma 20. Como MC4R se expresa fundamentalmente a nivel hipotalámico, pero también en placenta, estómago, duodeno, páncreas, riñones y macrófagos (Singh, 2017).

En el caso de MC3R, su papel en la patogenia de la obesidad no está del todo claro, aunque se cree que pudiera estar relacionado con la homeostasis energética, con el comportamiento para con la comida y la respuesta anti-inflamatoria.

Los ratones homocigotos para mutaciones invalidantes de MC3R exhiben un fenotipo leve de obesidad con exceso de grasa corporal, disminución de la masa magra, formación ósea y de la longitud corporal (Girardet, 2014). Se ha sugerido que la pérdida de la función de MC3R disminuye el gasto energético no basal, es decir, el dependiente de la actividad física y de la actividad termogénica de los alimentos (Begrache, 2011). Recientemente, Lee y colaboradores observan en modelos experimentales que algunas variantes

inactivas de MC3R dan como resultado un fenotipo obeso con un tejido adiposo “metabólicamente sano” a juzgar por los parámetros inflamatorios y la producción de citoquinas (Lee, 2016).

#### 6.1.2. Obesidad no sindrómica poligénica

A pesar de el estudio de las formas monogénicas de obesidad ha arrojado mucha luz sobre el componente genético de la obesidad y los mecanismos etiopatogénicos implicados, la predisposición a la obesidad, en la mayor parte de los casos, tiene una base poligénica. La obesidad poligénica también se conoce como obesidad común, precisamente por su mayor prevalencia.

Una variante poligénica tiene por sí misma un efecto pequeño sobre el fenotipo obeso, de tal forma que es la combinación de variantes lo que finalmente da lugar a la obesidad (Hinney, 2010).

Desde un punto de vista teórico, las formas poligénicas de obesidad son muy variables tanto desde un punto genotípico como fenotípico, y prácticamente, podríamos decir que cada sujeto obeso es obeso de una forma única, hecho que complica enormemente su estudio (Singh, 2017).

Los estudios de asociación del genoma completo nos han permitido identificar variantes en genes candidatos y sus asociaciones en la obesidad poligénica, lo que nos permitiría calcular un riesgo genético de desarrollar obesidad que podría tener utilidad tanto a nivel clínico como a nivel de investigación (Domingue, 2014).

Algunos de los genes estudiados en el apartado de la obesidad monogénica (*PCSK1*, *FTO*, *MC4R* etc.) pueden sufrir variantes menores que no determinen de forma directa obesidad pero que, en combinación con otras variantes o polimorfismos, SNPs condicionen un mayor riesgo de desarrollar obesidad (Hinney, 2010), (Nead, 2015), (Stijnen, 2016), (Singh, 2017).

Otras variantes genéticas que podrían estar implicadas en la obesidad poligénica son:

##### ✓ *Familia de los receptores $\beta$ -adrenérgicos*

Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos son receptores acoplados a proteínas G que se unen a catecolaminas, especialmente a norepinefrina. Existen tres receptores  $\beta$ -adrenérgicos,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ .

Dados el papel inhibitorio de las catecolaminas sobre la inflamación y la presencia de inflamación sistémica de bajo grado en los pacientes obesos y en baja forma física, se pensó que las mutaciones que afectasen a la actividad de estos receptores podrían estar implicadas en la etiopatogenia de la obesidad entendida ésta como una enfermedad metabólica de carácter inflamatorio (Hong, 2014).

Las mutaciones en estos genes se asocian a fenotipos de obesidad (Singh, 2017). El receptor  $\beta$ 1adrenérgico (RB1A) parece ser el mejor candidato de los tres, en este caso, el mecanismo etiopatogénico implicado podría guardar relación con la regulación homeostasis energética mediada por catecolaminas así como la regulación de la lipólisis en el tejido adiposo.

Se han descrito variantes de RB1A que podrían influenciar la ganancia ponderal a lo largo de la vida (Línné, 2005), así como en el sentido contrario, es decir, con cierto efecto protector frente a la obesidad cuando se asocian con otros polimorfismos (Li, 2006).

De forma global, las variantes tipo SNPs de los receptores  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3 adrenérgicos podrían explicar hasta el 18.3% de la variación de la obesidad en la adolescencia (Park, 2005).

El receptor  $\beta$ 2 adrenérgico (RB2A) está asociado con la movilización de lípidos, promoviendo la lipólisis en el tejido adiposo. Las mutaciones del receptor  $\beta$ 2 adrenérgico parecen asociarse a obesidad (Naka, 2013) y dislipemia en mujeres (Singh, 2017). En un metanálisis reciente concluye que determinados polimorfismos (rs1042714) podrían estar asociados con la susceptibilidad a la obesidad, frente a otros (rs1042713) que precisan aún de más estudios que corroboren esta asociación (Zhang, 2014)

El receptor  $\beta$ 3 adrenérgico (RB3A) desempeña un rol importante en el metabolismo del tejido adiposo y se le atribuyen propiedades anti-diabetes y antiobesidad. La interacción entre ciertos polimorfismos de RB3A y otros genes como el del receptor gamma 2 para la proliferación de peroxisomas (PPAR $\gamma$ 2) incrementa el riesgo de desarrollar obesidad tanto en niños como adolescentes (Ochoa, 2004). El mecanismo podría guardar relación con una disminución de la actividad lipolítica y la acumulación de lípidos en el tejido adiposo. (Park, 2005).

✓ *Mutaciones de SLC6A14*

Las variaciones genéticas que afectan a la disponibilidad de la serotonina y/o su mecanismo de acción pueden influenciar la ingesta y el patrón de comportamiento frente a la comida incrementando la susceptibilidad de desarrollar obesidad. En este contexto, las variaciones comunes en el gen SLC6A14 (por sus siglas en inglés SoLute Carrier family 6 member 14), cuya actividad está dirigida a regular la disponibilidad de triptófano a nivel de SNC, como precursor para la síntesis de serotonina, podrían modificar el control del apetito y el estado de ánimo (Miranda, 2015) y favorecer el desarrollo de obesidad (Suviolahti, 2003).

✓ *Mutaciones en la familia de las proteínas desacopladoras.*

Las proteínas desacopladoras (UCP, uncoupling proteins), una familia de transportadores mitocondriales desempeñan un papel importante en la termogénesis y la utilización de la energía. Se describen tres tipos de proteínas desacopladoras conocidas como UCP1, UCP2 y UCP3.

UCP1 se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo pardo, regulando la termogénesis; UCP2 se expresa de forma ubicua prácticamente en cualquier tejido del organismo, especialmente a nivel gástrico y, por último, UCP3 a nivel de tejido adiposo marrón pero también en el músculo esquelético (Singh, 2017). De las tres, se consideran genes candidatos para la obesidad UCP2 y UCP3 (Brondani, 2014). En el caso de UCP2 se sabe que Ghrelina ejerce su función orexígena en estrecha relación con esta proteína mitocondrial.

Se han descrito variantes comunes en los genes que codifican para estas proteínas que se asocian al desarrollo de obesidad, al peso y a la circunferencia de la cintura. Estos datos sostienen el papel de la mitocondria en la regulación de la ingesta energética, la función gastrointestinal y en la eficiencia metabólica a nivel del músculo esquelético (Acosta, 2015)

6.1.3. Síndromes genéticos que cursan con obesidad.

La obesidad sindrómica y monogénica es excepcionalmente rara y se caracteriza por la presencia de retraso mental, rasgos dismórficos y alteraciones órgano específicas además de la obesidad (Singh, 2017)

Se han descrito más de 30 síndromes en la literatura, entre los cuales cabe destacar el síndrome de Prader Willi, la causa más frecuente de obesidad sindrómica, si bien se han descrito otros muchos cuadros sindrómicos de obesidad como el síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Alström, la osteodistrofia hereditaria de Albright etc. (Pigeyre, 2016).

#### 6.1.4. Epigenética

Podemos definir la epigenética como la ciencia que estudia los cambios heredables en la función y expresión génica que se producen sin que acontezca cambio alguno en la secuencia de ADN. Estos cambios, que pueden ser reversibles, incluyen la metilación del ADN, modificaciones covalentes de las histonas, “empaquetamiento” del ADN alrededor de los nucleosomas y el plegado de cromatina y adhesión a la matriz nuclear (Campión, 2009).

Entre los distintos mecanismos que podrían explicar la variabilidad individual en la obesidad, la regulación epigenética de la expresión génica emerge con fuerza como un factor potencialmente implicado (Van Dijk, 2015).

La dieta materna durante el desarrollo fetal, por ejemplo, parece tener importantes implicaciones desde la perspectiva de la epigenética que afectarían a la posibilidad de desarrollar obesidad de la descendencia durante la infancia y adolescencia, y, posiblemente, también durante la edad adulta e incluso a futuras generaciones (Drummond, 2013).

La implicación de la epigenética se haría extensible a otras enfermedades crónicas como la DM, hipertensión o la enfermedad cardiovascular y todo ello sirve de base para sustentar la hipótesis que el riesgo de desarrollar determinadas patologías en la edad adulta podría tener su origen en la “programación” durante el periodo perinatal (Martínez, 2014)

Las evidencias a favor del papel de la epigenética en la programación durante el desarrollo fetal de determinadas enfermedades proceden en su mayoría de estudios en animales, siendo escasos los estudios en humanos (Van Dijk, 2015).

En estos últimos años se han puesto en marcha estudios para explicar la influencia de determinados componentes dietéticos (macro y micronutrientes, fitoquímicos, antioxidantes) y no dietéticos (hiperglucemia, inflamación, disruptores endocrinos, estrés oxidativo) en la modificación de dichas marcas

epigenéticas y, consecuentemente, en la regulación de la expresión génica y la probabilidad de desarrollar o prevenir una enfermedad (Martínez, 2014).

En un metanálisis recientemente publicado Wang y colaboradores, se explora la asociación entre determinados contaminantes ambientales y el desarrollo de obesidad. Se han propuesto varios mecanismos biológicos para esta asociación entre los cuales se incluye la epigenética, de tal forma que ciertos contaminantes orgánicos y/o disruptores endocrinos podrían producir metilaciones del DNA, modificaciones de histonas etc. (Wang Y, 2016).

## 6.2. Factores ambientales

La obesidad ha adquirido en los últimos años la condición de pandemia y las estrategias de prevención y tratamiento, fundamentalmente dirigidas a promover cambios en el comportamiento no parecen surtir los efectos necesarios para minimizar su impacto a nivel social y clínico. En parte, vertiginoso crecimiento podría guardar relación con la existencia de un ambiente obesogénico, entendiendo por éste todas aquellas circunstancias, oportunidades, condiciones que, de un modo u otro, favorecen el desarrollo de obesidad, véase el fácil acceso a comida en cualquier momento del día, los alimentos de alta densidad energética o el sedentarismo secundario a los avances tecnológicos en las actividades del día a día.

Una de las formas de conceptualización para el mejor estudio de este ambiente obesogénico es la propuesta en el proyecto ANGELO. ANGELO propone una matriz en la que se entrecruzan dos niveles de ambiente (micro y macroambiente) y cuatro tipos de ambientes (físico, económico, político y sociocultural). En cuanto a los niveles, pertenecen al macroambiente factores como el sistema de salud, la tecnología, el nivel de desarrollo industrial y económico, o el procesamiento industrial de los alimentos entre otros. En el microambiente se incluyen todos aquellos factores que participan de la vida de un sujeto en su día a día como la escuela, el supermercado, las festividades, el vecindario etc. Los tipos de ambientes contemplados son cuatro: físico (comida y actividad física), económicos, políticos y sociocultural. Esta matriz permitiría desgranar todas las circunstancias que, a diferentes niveles podrían estar implicados en ese carácter obesogénico atribuido al ambiente/sociedad actual (Swinburn, 1999).



Metanálisis posteriores y revisiones sistemáticas han centrado el problema en el ambiente alimentario y el en ambiente sedentario, dos ambientes que además podrían potenciarse entre sí (Giskes, 2011) (Mackenbach, 2014).

La dieta obesogénica sería aquella alimentación fácilmente accesible, de alta densidad calórica y/o no nutricionalmente saludables, que permite ingerir grandes cantidades de energía de forma rápida y sencilla. Al mismo tiempo, una sociedad como la actual, en la que no es necesario hacer grandes desplazamientos a pie en el día a día, ni grandes esfuerzos en las tareas domésticas o en las que las largas jornadas laborales dificultan la realización de ejercicio físico de forma regular, determinaría una disminución del gasto energético que claramente inclinaría el equilibrio energético hacia un balance positivo. De hecho, el peso corporal está consistentemente asociado con el ambiente alimentario, especialmente en aquellas zonas urbanas en las que abundan los establecimientos de comida para llevar frente a aquellas en las que abundan los mercados, supermercados etc. Sin embargo, este mismo ambiente no parece correlacionarse con los comportamientos alimentarios, salvo en áreas socio-económicas deprimidas (Giskes, 2011).

Como ya hemos mencionado, los contaminantes ambientales también podrían contribuir al crecimiento epidemiológico de la obesidad. Los alimentos que comemos nos proveen de nutrientes pero también actúan como vehículos de determinadas sustancias químicas, incluyendo pesticidas, arsénico, contaminantes derivados del proceso de empaquetamiento como en Bisfenol A etc. (Oppeneer, 2014).

El instituto nacional de toxicología de Estados Unidos publica en 2012 una revisión sobre el papel de los químicos ambientales y el riesgo de desarrollar obesidad y DM. En ella recogen que la evidencia disponible da sostén a la hipótesis del desarrollo obesogénico por el cual la exposición a químicos ambientales alteraría la diferenciación de los adipocitos o incluso las señales que regulan el apetito y la ingesta, especialmente en aquellos sujetos en los que el patrón alimentario es altamente calórico (Thayer, 2012). En esta revisión también se señaló el importante papel de la exposición a nicotina durante el embarazo en el desarrollo de obesidad.

Los mecanismos biológicos mediante los cuales estos compuestos incrementarían el riesgo de desarrollar obesidad incluyen cambios en la

microbiota intestinal, alterando la homeostasis metabólica de lípidos y carbohidratos, mediante cambios epigenéticos etc. No obstante, podemos afirmar que los mecanismos son complejos y que el conocimiento que se tiene aún de ellos es escaso (<sup>2</sup>Wang, 2016).

### 6.3. Estilo de vida

Existe una firme convicción sobre el papel que juegan los hábitos de vida en el desarrollo de la obesidad. Cuando hablamos de hábitos o estilo de vida estamos refiriéndonos a la manera en la que un sujeto entiende su vida, en el sentido de cómo proyecta la actividad profesional, la conducta alimentaria, el sueño, consumo de sustancias tóxicas, actividad física etc.

Así, hábitos de vida como la actividad física, las horas de sueño y/o las horas de televisión, hábito tabáquico, consumo de alcohol y/o tabaco pueden influenciar positiva o negativamente el peso corporal y la salud global de un sujeto (Mozaffarian, 2011).

Se han diseñado cuestionarios que otorgan puntuaciones en función de lo saludable de las acciones en ese dominio, de tal forma que puedan ser utilizadas como herramientas de valoración y de detección de riesgos. Pardo y colaboradores, diseñaron un cuestionario con excelentes resultados conformado por 22 preguntas agrupadas en 5 dimensiones (contenido calórico de la dieta, la ingesta asociada al bienestar psicológico, ejercicio físico, alimentación saludable y consumo de alcohol) (Pardo, 2004). La aplicación rutinaria de este y otros cuestionarios validados podrían ser de gran utilidad a nivel tanto de prevención primaria como secundaria.

#### 6.3.1. Patrón alimentario

La evolución que ha sufrido nuestro patrón alimentario a lo largo de las últimas décadas merced de los avances económicos y tecnológicos, incluyendo el abaratamiento y disponibilidad de los alimentos, elevada disponibilidad de los mismos, elaboración industrial de alimentos consiguiendo productos de alta densidad calórica podría ser, en parte, responsable del crecimiento epidémico de la obesidad.

En la primera mitad del siglo XX la mecanización, motorización y digitalización de la industria, la mayor urbanización de las ciudades etc. produjo una disminución del gasto energético medio de la población. De forma paralela, disminuyó la ingesta calórica media, fundamentalmente a expensas de un menor consumo de trigo que se mantuvo hasta los años sesenta. Es por ello que en dicho periodo la incidencia y prevalencia de la obesidad apenas aumentaron. Sin embargo, en los años setenta se registró un sorprendente incremento del consumo medio de carbohidratos refinados y grasas en la población americana, lo que conllevó un súbito aumento de la ingesta calórica media y que dio inicio a la pandemia de obesidad (Swinburn, 2011). Se propone así un punto de inflexión o de cambio en el balance energético en el siglo XX, protagonizado por una primera parte en la que la ingesta calórica se adapta a la menor actividad física para mantener constante el gasto energético y una segunda parte en la que el gasto energético se adapta (mediante la ganancia de peso) a la mayor ingesta energética reseteando a la alza el equilibrio energético. Esta teoría atribuye mayor protagonismo al cambio en la ingesta calórica que a la disminución de la actividad física, pues de alguna manera ésta se acompañó de una reducción de la ingesta que minimizó la ganancia de peso durante algo más de la mitad del siglo XX.

Cuando analizamos el patrón alimentario y su relación con la obesidad hemos de revisarlo no sólo desde una perspectiva cuantitativa, sino también desde un punto de vista cualitativo, incluyendo calidad de los alimentos de la dieta, la distribución de las comidas a lo largo del día, el ambiente y/o el tiempo en que se come etc.

Los datos epidemiológicos disponibles sugieren que la expansión de las dietas ricas en grasas y azúcares se asocia con la pandemia de obesidad a nivel mundial, especialmente cuando estas se consumen formando parte de alimentos procesados o ultraprocesados.

En un estudio de cohortes llevado a cabo en población estadounidense se constató una correlación positiva con la ganancia de peso por cada ración diaria consumida de patatas fritas, bebidas refrescantes, patatas, carnes procesadas y carnes rojas. Asimismo se observó una correlación negativa para la ingesta de vegetales, granos, frutas, nueces y yogur (Mozaffarian, 2011).

En los últimos años han adquirido especial protagonismo los azúcares refinados, concretamente bajo la forma de las bebidas refrescantes. Actualmente, se dispone de varios metanálisis y revisiones sistemáticas de estudios de cohortes prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que sugieren que el consumo de bebidas refrescantes se asocia con el riesgo de desarrollar obesidad y con la obesidad en sí misma tanto en niños como en adultos (Malik, 2013), (Della Torre, 2016).

La energía liberada tras la oxidación de los carbohidratos, proteínas y grasas se expresa en calorías, de ahí la expresión de “Una caloría es una caloría” independientemente de su origen. Sin embargo lo que desde una perspectiva química es cierto, puede no ser extrapolable a nivel metabólico. De hecho, una de las estrategias para estudiar el efecto terapéutico de distintos tipos de dietas consiste en comparar dietas isocalóricas con diferente composición en lo que a macronutrientes se refiere. En ese sentido, las proteínas de la dieta influyen positivamente en la masa libre de grasa durante la pérdida y ganancia de peso (Hall, 2017) así como minimizando la disminución del gasto energético (Wycherley, 2012) frente a las dietas isocalóricas con modificación de otros macronutrientes.

En los países de la cuenca del Mar Mediterráneo, el distanciamiento de la Dieta Mediterránea hacia una dieta más “Westernizada” podría tener jugar un papel determinante en la mayor ingesta calórica y el menor valor nutricional de la dieta de estas poblaciones (Medina-Remón, 2016). Asimismo, el auge de la comida rápida o comida basura, basada generalmente en alimentos ricos en grasas no saludables, sal o azúcares sencillos entre otros, probablemente haya contribuido a la mayor incidencia de obesidad en los últimos años. Esto no sólo por el aporte calórico, sino por el desplazamiento de alimentos o patrones alimentarios más saludables en los que abundan las frutas, verduras, cereales integrales, pescados frescos etc. como la dieta DASH (Dietary approach to stop hypertension) (Soltani, 2016) o la Dieta Mediterránea (Buckland, 2008) (Mancini, 2016).

La distribución de la ingesta a lo largo del día también adquiere relevancia, aunque la relación entre la frecuencia de las ingestas y el desarrollo de obesidad no está totalmente establecido.

El reparto de la ingesta en 5 tomas correspondientes al desayuno, media mañana, comida, merienda y cena, (siempre y cuando esas tomas intermedias no aludan a la toma de snacks o picoteos) se asoció significativamente con menor riesgo de desarrollar obesidad en algunas cohortes de pacientes (Toschke, 2009), (Jääskeläinen, 2013) (Murakami, 2016). Desde un punto de vista metabólico, probablemente la explicación resida en la mayor estimulación insulínica cuando se hace un número reducido de tomas de gran valor calórico con respecto a las tomas frecuentes y menos calóricas (Bhutani, 2009).

Se conoce como patrón de alimentación restringida a la ingesta conscientemente limitada en energía y/o alimentos de alta densidad nutricional y/o nutricionalmente no saludables. Este comportamiento alimentario es relativamente frecuente en mujeres jóvenes normopeso que cuidan su alimentación para mantenerse sanas. Cuando este comportamiento se da en un sujeto sin que se cumplan criterios de Trastorno de la conducta alimentaria, en cierto modo, la adherencia a un programa de alimentación dado será más sencillo comparado con aquellos pacientes que son más proclives a hacer ingestas desordenadas o de perfil emocional (Konttinen, 2009). Por el contrario, aquellos sujetos cuya conducta alimentaria no es tan controlada, o tiene algo de caótico tienen una menor adherencia a las dietas y más facilidad para desarrollar obesidad. Probablemente, detrás de esta conducta encontremos variables de índole psicológica, disregulación emocional y anímica y que todo ello interacciona con la capacidad ejecutiva del sujeto perpetuando dicho comportamiento alimentario (Raman, 2013).

Determinados patrones de conducta alimentaria, en este caso considerados patológicos se han relacionado con la obesidad, son el trastorno por atracón y el síndrome del comedor nocturno ambos recogidos en la última edición del DSMV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) (Call, 2013). Actualmente, el trastorno por atracón (TA) representa el trastorno de la conducta alimentaria más prevalente en adultos y si nos centramos en determinados colectivos como los sujetos que participan voluntariamente en programas de pérdida/control de peso la prevalencia asciende al 30% (Forman, 2016). La prevalencia de TA aumenta con la ganancia de peso, si bien la

relación entre obesidad y TA no está del todo aclarada (Devlin, 2007). Aproximadamente 1 de cada dos sujetos con esta patología es, además, obeso y generalmente, el trastorno estaba ya presente antes desarrollar obesidad (Reas, 2007). Establecer el diagnóstico diferencial entre la obesidad y el TA es prioritario para a la hora de plantear un abordaje terapéutico integral adecuado. Indagar en la existencia de atracones, entendido como episodios en los que se consume una gran cantidad de alimentos en un periodo corto de tiempo, con sensación de pérdida de control durante y de arrepentimiento/vergüenza posterior, así como la frecuencia de los mismos resulta de gran utilidad para establecer el diagnóstico.

El síndrome del comedor nocturno pertenece a la familia de trastornos de la conducta alimentaria no especificados (EDNOS por sus siglas en inglés Eating Disorders not otherwise specified). En este caso, los sujetos presentan episodios recurrentes de ingesta nocturna, bien levantándose a comer o haciéndolo después de la cena sin que exista medicación, cambios del turno de trabajo etc. que lo justifiquen. Con frecuencia, también presentan insomnios, cambios de humor y aunque es habitual que presenten obesidad, la relación entre estas dos patologías no está aclarada. De hecho, los sujetos que padecen este trastorno no siempre están obesos, de tal forma que se cree que pudiera existir cierta susceptibilidad genética a desarrollar obesidad, probablemente relacionada con los genes implicados en la regulación circadiana (Gallant 2012).

#### 6.3.2. Patrón de actividad física

Los beneficios de practicar actividad física de manera regular no son algo novedoso, ya en la antigua Grecia se establecía la relación entre la mejor salud y la realización de ejercicio físico. Este ejercicio se realizaba como tal pero también formando parte de las actividades profesionales, muchas ellas de carácter físico.

Uno de los argumentos recurrentes a la hora de explicar la pandemia de obesidad tiene que ver con los cambios en el patrón de actividad física que se han instaurado de la mano del desarrollo estructural, tecnológico, motor y de las comunicaciones.

El rasgo sedentario surge de la desaparición del esfuerzo físico de la gran mayoría de las profesiones que se ejercen hoy día, lo que se traduce en una reducción del gasto asociado equivalente a 120 kcal/d (González-Gros, 2013). Al mismo tiempo, muchas de las actividades físicas como hacer la compra, la colada etc han sido sustituidas por cómodas maniobras que apenas alteran el gasto energético derivado de la actividad física.

Otra consecuencia que se deriva de la menor actividad física, ya sea profesional o deportiva es la menor proporción de masa magra o masa libre de grasa y/o la infiltración grasa de ésta o mioesteatosis, mermando así la contribución al gasto energético total del sujeto pero también afectando a todas las funciones endocrino-metabólicas que el músculo desempeña en el organismo (Li, 2016), entre ellas la regulación del metabolismo los lípidos y de la glucosa (Kostrominova, 2016).

#### 6.3.3. Alteración de los ritmos circadiano/ ciclo del sueño

El sueño es biológicamente fundamental para el ser humano y las consecuencias metabólicas de la carencia crónica de sueño han ido saliendo a la luz en las últimas décadas. El patrón de sueño también se ha hecho eco de los cambios en los hábitos de vida y valores de la sociedad actual, con jornadas laborales extenuantes, uso de las tecnologías hasta altas horas de la noche y la disponibilidad de luz eléctrica a cualquier hora del día entre otras, también han afectado al patrón del sueño (Killick, 2012) (Fonken, 2014).

La correlación en forma de U entre las horas de sueño y la mortalidad y el riesgo cardiovascular se conoce desde hace 5 décadas (Hammond, 1964). El riesgo es menor probablemente en aquellos sujetos que duermen en torno a 7-8h, mientras que las cifras extremas por encima o por detrás de este tiempo son las consideradas de riesgo.

Se ha postulado que la tendencia social a reducir las horas de sueño podría estar relacionada en algún modo con el incremento notable que han experimentado la obesidad y la Diabetes Mellitus. En este sentido, se han llevado a cabo numerosos estudios con el objetivo de esclarecer la relación existente entre la duración del sueño y el incremento de la prevalencia de la obesidad o de la ganancia de peso (Killick, 2012).

En un metanálisis reciente sobre 164.016 sujetos se observó que la corta duración del sueño estaba asociado a una mayor incidencia de obesidad (OR=

1,25), pero no así la mayor duración del mismo (Wu, 2014). Esta relación también se ha confirmado mediante metanálisis en niños y adolescentes, en los que la falta de sueño se asocia a un mayor riesgo de desarrollar obesidad en el futuro (Fatima, 2015).

En una revisión sistemática y metanálisis con más de cinco millones de sujetos se pudo observar una correlación positiva entre la privación de sueño y mortalidad (RR= 1,12), DM (RR= 1,37), hipertensión (RR= 1,17), enfermedades cardiovasculares (RR= 1,16), enfermedad coronaria (RR= 1,26) y obesidad (RR= 1,38) (Itani, 2016).

Las consecuencias metabólicas de la privación de sueño se han estudiado ampliamente en animales de experimentación y en menor medida y de forma poco homogénea en humanos. A partir de estos estudios podemos decir que existe evidencia convincente de que la corta duración del sueño o la alteración del mismo se relaciona con alteraciones en la sensibilidad a la insulina y homeostasis de la glucosa en sujetos sin Diabetes Mellitus previa (Xi, 2014). Asimismo, se ha observado que la privación de sueño incrementa la ingesta y pudiera afectar al gasto energético, aunque con resultados inconsistentes sobre el balance energético y los cambios ponderales (Capers, 2015).

Es probable que los mecanismos que sustentan los efectos metabólicos del sueño estén relacionados con su arquitectura, más concretamente con el sueño de onda lenta o sueño profundo porque la reducción de las mismas mediante estímulos auditivos repetitivos reduce la sensibilidad periférica a la insulina (Stamatakis, 2010).

Otro posible mecanismo para explicar la relación entre sueño y obesidad podría guardar relación con la leptina, de tal forma que la reducción de las horas de sueño podría reducir la amplitud de la secreción de esta hormona saciante con un posible efecto modulador en función del sexo. Si bien, algunos de los aspectos de este mecanismo etiopatogénico están aún por aclarar. Asimismo, también se ha investigado el papel de otras hormonas como el cortisol, la Ghrelina etc como moduladores o intermediarios de la relación entre la corta duración del sueño y la obesidad (Killick, 2012).



Los efectos de la luz y los cambios en los ciclos circadianos sobre el metabolismo también han sido objeto de estudio en relación con la epidemia de obesidad. Los ciclos circadianos están implicados en la homeostasis energética, habiéndose identificado genes relacionados con éstos que juegan papeles específicos en la coordinación del metabolismo de la glucosa o de la síntesis de colesterol. Al mismo tiempo, son muchas las hormonas implicadas en el metabolismo y homeostasis energética que siguen patrones de secreción circadianos. La exposición nocturna a la luz se ha asociado a una disrupción de los ciclos circadianos, y esto con la ganancia de peso tanto en animales de experimentación como en humanos (Fonken, 2014).

#### 6.4. Otros factores:

Aunque probablemente, de forma directa representen un porcentaje pequeño de la obesidad, ciertos fármacos y endocrinopatías determinan un mayor riesgo de desarrollar obesidad en tanto que pueden interferir o alterar el balance energético, la ingesta etc.

##### 6.4.1. Fármacos

Ciertos fármacos o categorías farmacológicas de uso habitual en enfermedades crónicas y prevalentes se asocian de manera consistente, y como efecto adverso, a la obesidad, siendo considerados fármacos obesogénicos.

Los mecanismos, probablemente múltiples, por los cuales la toma de estos fármacos conlleva un mayor riesgo de desarrollar obesidad no están totalmente aclarados, aunque se cree que la regulación de las señales de apetito y saciedad así como el balance energético pudieran estar implicados.

En la tabla 3I se detallan aquellos fármacos que, tras una revisión sistemática de la literatura mostraron una asociación consistente con la ganancia ponderal y el desarrollo de obesidad (Leslie, 2007).

**Tabla 3I: Fármacos que se asocian a ganancia ponderal**

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Glucocorticoides</b>	Prednisona
<b>Antidiabéticos</b>	Insulina, sulfonilureas, tiazolindinedionas, meglitinida
<b>Antipsicóticos</b>	Primera generación Segunda generación
	Tioridacina Risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina
<b>Agentes neurológicos y estabilizantes del humor</b>	Carbamacepina, gabapentina, litio y valproato
<b>Antihistamínicos</b>	Ciproheptadina
<b>Hormonales</b>	Medroxiprogesterona
<b>Beta-bloqueantes</b>	Propranolol
<b>Alfa bloqueantes</b>	Terazosina

#### 6.4.2. Endocrinopatías

Determinadas enfermedades endocrinas o neuroendocrinas se asocian a obesidad como ocurre en el Síndrome de Cushing, el déficit de hormona del crecimiento, hipogonadismo, hipotiroidismo o la poliquistosis ovárica entre otras.

La obesidad hipotalámica es un síndrome raro que resulta del daño de la región ventromedial o paraventricular hipotalámica o de la amígdala. La relevancia de estas regiones cerebrales en la integración de todas las señales metabólicas en relación a la reserva energética se pone de manifiesto cuando el daño, generalmente en el contexto de una neoplasia o de sus tratamientos determina la aparición de una hiperfagia que no responde a los mecanismos de regulación habituales, ganancia ponderal rápida y obesidad.

## 7. Fisiopatología de la obesidad

Clásicamente, la obesidad ha sido entendida como el resultado de un desequilibrio energético sostenido caracterizado por la clara superioridad de la ingesta frente al gasto energético del sujeto, resultando éste positivo y por tanto, aumentando el porcentaje de grasa corporal, ya sea visceral o subcutánea. Sin embargo, hoy sabemos que aunque cierta, esta hipótesis fisiopatológica basada en el primer principio de la termodinámica ofrece una visión simplista y reducida de la fisiopatología de la obesidad (Ravussin, 2009)

### 7.1. Desregulación del gasto y del balance energético

El balance energético hace alusión a la relación existente entre las entradas energéticas que se dan en un sujeto (a partir de la ingesta de alimentos) y las salidas (gasto energético). Un balance energético neutro indicaría que la energía que ingresa en el organismo es idéntica a la que se pierde o gasta.

El gasto energético de un sujeto se compone de varios componentes: el gasto energético basal, el gasto derivado de la actividad física y el efecto térmico de los alimentos. El gasto energético basal (GEB) corresponde al gasto energético medido en un ambiente térmicamente neutro (que no requiera adaptación metabólica al frío o al calor), en ayunas y en reposo (mínima actividad muscular) y hace alusión al oxígeno consumido para la producción de ATP. Dado que el acoplamiento del estrés oxidativo y la producción de ATP no es del todo perfecta, el GEB también incluye estas pérdidas y se considera metabolismo “obligatorio” puesto que es el requerido para la puesta en marcha y mantenimiento de las funciones básicas del organismo (Münzberg, 2016). El GEB es el componente del gasto energético que explica la mayoritaria de las necesidades diarias de un individuo (Astrup, 1999)

La actividad física contribuye enormemente al gasto energético de un sujeto. Es importante diferenciar la termogenia o gasto por actividad (TA) y la termogenia no relacionada con el ejercicio (TANE). Esta última hace alusión a las actividades que realizamos a lo largo del día como caminar, estar sentado, actividad profesional, hablar, gesticular, actividades de ocio etc. y que pueden contribuir al gasto energético de forma variable (15-50%) (Levine, 2004). Por el

contrario, cuando hablamos de ejercicio físico nos referimos a la realización de una actividad física programada, voluntaria, con el objetivo de mantener la forma física y en la que nuestro organismo hace un esfuerzo más allá del considerado habitual que requiere de la adaptación progresiva a nivel cardiovascular.

El gasto energético basal de un sujeto depende de factores internos y externos como son la temperatura, el estado nutricional y/o reproductivo, la composición corporal, el ciclo circadiano y los niveles de hormonas circulantes. La información proporcionada por cada una de estas variables necesita ser integrada por el sistema nervioso central para propiciar con todo ello una serie de cambios fisiológicos dirigidos a lograr el mantenimiento de la homeostasis (Münzberg, 2016).

Figura 5I: Esquematización de las alteraciones del Gasto Energético en obesos



Un gasto energético bajo es un factor de riesgo para la ganancia ponderal (Heymsfield, 2007). Puesto que el gasto energético basal es el mayor contribuyente al gasto energético total de un sujeto, el posible papel de éste en la obesidad ha sido objeto de análisis. Los resultados de algunos estudios avalan que el GEB tiene un importante componente genético aunque no existe unanimidad clara al respecto.

En un metanálisis publicado en 1999 se observó un GEB 2,9% menor en los sujetos obesos una vez ajustado por la masa magra y la masa grasa. Asimismo, los sujetos que habían sido obesos previamente presentaban más frecuentemente un GEB bajo comparado con los sujetos que no habían sido previamente obesos (Astrup, 1999). Un sujeto previamente obeso requiere un 15% menos de calorías para mantener un peso normal comparado con un sujeto con la misma composición corporal pero sin antecedentes de obesidad, lo que sugiere que los cambios metabólicos (termogénesis adaptativa) que acontecen en el paciente obeso persisten en el tiempo a pesar de la pérdida de peso, pudiendo estar detrás del frecuente fenómeno de reganancia ponderal (Rosenbaum, 2008).

A pesar de que el rasgo más característico en lo que se refiere a la composición corporal en los obesos es el exceso de grasa corporal, con frecuencia, el músculo o la masa muscular también estarán afectados. Existe una correlación entre el gasto energético total y basal y la masa libre de grasa. Las diferencias en la composición corporal, concretamente en la masa libre de grasa justifican hasta el 80% de la variabilidad del gasto energético entre los sujetos. Aunque el término obesidad sarcopénica se emplea, por su alta prevalencia, mayoritariamente en población geriátrica, su significado hace alusión a ese exceso de grasa corporal asociado a una menor masa muscular y marca o señala un riesgo metabólico acumulado derivado de cada una de estas alteraciones de la composición corporal (Prado, 2012). El principal problema que encierra este término es la falta de unanimidad en los criterios diagnósticos y en las herramientas a utilizar para ello.

En el paciente obeso también podemos encontrar alteraciones cualitativas de la masa muscular. Así, en situaciones metabólicamente patológicas como la obesidad o la DM tipo 2 se observa un grado variable de disfunción mitocondrial. Aunque no todos los autores estén de acuerdo en acuñar este término por lo impreciso de la palabra disfunción habida cuenta de la multitud de funciones que se le atribuyen a la mitocondria, lo que parece claro es que existe una disminución de la capacidad mitocondrial máxima para oxidar nutrientes (Toledo, 2013). Ello podría minimizar la contribución del músculo al

gasto energético, ya sea durante la realización de ejercicio o de las actividades físicas no relacionadas con el ejercicio. El acúmulo de lípidos a nivel de la célula muscular per se, así como la disminución de capacidad de oxidación mitocondrial se asocian a insulín-resistencia (Lowell, 2005).

Sobre el efecto termogénico de los alimentos, se han llevado a cabo estudios experimentales con ratones que carecían de los receptores beta-adrenérgicos. Estos ratones desarrollaban obesidad masiva que fue enteramente debida a la falta de termogénesis inducida por la dieta (Bachman, 2002). En humanos, las mutaciones que afectan a los receptores beta-adrenérgicos se asocian al desarrollo de obesidad y es probable que éste sea uno de los mecanismos.

El paciente obeso, por lo general, suele ser sedentario. Ello obedece no sólo a una elección en cuanto a sus hábitos de vida, sino también a la dificultad que encierra que realicen ejercicio de forma habitual, ya sea por el exceso de peso, por las sensaciones que se siguen de entrenar en sitios colectivos y demás. Es posible, que la función metabólica de la musculatura de un paciente obeso en respuesta al ejercicio sea distinta, dada la disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial ya descrito.

Con todo ello, desde una perspectiva global e integradora, parece razonable pensar que, prácticamente todos los componentes del gasto energético total de un sujeto obeso presentan alteraciones que contribuirían al desarrollo y perpetuación la obesidad.

## 7.2. Regulación de la ingesta, balance energético y grasa corporal.

El sistema nervioso central es el encargado de integrar las señales aferentes procedentes de los procesos de digestión, absorción, transporte y almacenamiento de nutrientes y subsecuente movilización y utilización como fuentes de energía. A partir de esta información, el sistema nervioso central pone en marcha respuestas metabólicas, cognitivas y conductuales en concordancia con las necesidades energéticas del organismo.

Las señales aferentes informan de los déficits o superávits de nutrientes y llegan de la mano de los mismos nutrientes, de determinadas hormonas circulantes y a partir de ciertos circuitos neurales. De todas las señales aferentes, sin duda la más potente es la leptina, correlacionada con la cantidad de tejido adiposo y con capacidad para reducir la ingesta oral y activar el sistema nervioso simpático para promover la termogénesis.

La distensión gástrica, las contracciones gástricas, así como todos los mecanoreceptores ubicados en la musculatura del tracto gastrointestinal informan sobre las sensaciones de saciedad y de hambre respectivamente, así como la absorción o la falta de absorción de nutrientes.

El tracto gastrointestinal libera más de 20 péptidos reguladores diferentes con capacidad potencial para modular procesos fisiológicos. Estas hormonas actúan sobre glándulas exocrinas, músculo liso y/o sistema nervioso periférico. Las hormonas gastrointestinales están implicadas en la regulación a corto plazo de las sensaciones de hambre y saciedad, reduciendo la ingesta oral mediante la inhibición de las señales orexígenas a nivel hipotalámico (Sam, 2012)

Las señales aferentes trasladan información relevante para el balance energético a corto plazo (distensión gástrica, colecistoquinina) pero también sobre la situación de los depósitos o reservas energéticas y que contribuyen notablemente a la regulación del balance energético a largo plazo (insulina, leptina) (Strader, 2005) (Heymsfield, 2017).

Toda esta información llega a sistema nervioso central a través de la circulación (glucosa, leptina etc) o a través del sistema nervioso autonómico (tracto gastrointestinal, orofaringe etc) donde se procesa en varias regiones cerebrales implicadas en la regulación del apetito y del peso corporal. El hipotálamo y el tronco encefálico son las áreas cerebrales más directamente implicadas en la homeostasis energética, el resto de áreas contribuyen a la regulación energética a través de señales sensoriales, proceso cognitivo, sensación de recompensa asociada a la comida, memoria y atención (Heymsfield, 2017).

En el núcleo Arcuato hipotalámico podemos encontrar dos tipos distintos de células implicadas en la homeostasis energética; medialmente encontramos las neuronas orexígenas que expresan Neuropéptido Y y proteína relacionada Agouti; y lateralmente, se sitúan las neuronas anorexígenas que expresan  $\alpha$ -MSH (Sistema POMC/CART) (Sam, 2012).

De acuerdo con la teoría centrada en el Núcleo Arcuato, las neuronas orexígenas y anorexígenas responden a los cambios en la disponibilidad de sustratos para la oxidación, reserva adiposa y niveles circulantes de factores como la glucosa, leptina o Ghrelina. Éstas se unen a sus receptores específicos modulando la transcripción génica y las conexiones sinápticas del núcleo Arcuato. Sin embargo, aunque la evidencia científica que sustenta esta teoría es amplia, algunos autores defienden el papel necesario del Núcleo Arcuato pero no su suficiencia en la regulación de la ingesta basándose, entre otros, en estudios en los que la ablación de dicho núcleo no altera la ingesta energética (Grill, 2010) (Keen-rhinehart, 2013). Además, esta teoría no tendría en cuenta las poblaciones neuronales de NPY, AgRP y  $\alpha$ -MSH que encontramos en hipotálamo dorsomedial, ventromedial o el núcleo paraventricular, así como la conexión de estas con el núcleo parabraquial, el dorsomotor del vayo o el tracto solitario, responsables de los movimientos motores necesarios para la ingesta (Zheng, 2010).

Es bien conocido el efecto del estrés y/o del los corticoides sobre el apetito. El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) hace alusión a una sucesión de estímulos y feedback que incluyen la secreción hipotalámica de CRH, hipofisaria de ACTH y finalmente de corticoides por la glándula suprarrenal. CRH tiene un papel anorexígeno frente al orexígeno de los corticoides. Éstos últimos ejercen su efecto orexígeno por una doble vía: directa estimulando las neuronas orexígenas e indirecta mediante la inhibición de CRH (Keen-rhinehart, 2013). Desde una perspectiva adaptativa y fisiológica el efecto contrario de CRH y de los corticoides tiene sentido, así en una situación de estrés el mensaje es contrario a la ingesta porque son prioritarias otras conductas de supervivencia, el cometido de los corticoides es precisamente modular esta respuesta y promover la ingesta en cuanto la situación estresante haya quedado resuelta (Sapolsky, 2000).



El sistema mesolimbocortical dopaminérgico compuesto por la el Núcleo Accumbens, el área tegmental ventral y parte de la amígdala, añade mayor complejidad a la regulación de la ingesta. Este sistema está implicado en la regulación del comportamiento, el aprendizaje, la motivación y recompensa así como el deseo por las comidas altamente palatables. El área tegmental ventral responde con la secreción de dopamina a los niveles circulantes de Ghrelina, lo que se traduce en un incremento de la ingesta oral. Dado que estas neuronas dopaminérgicas también responden a otras hormonas como Leptina e insulina, para muchos autores esta área tegmental ventral ha de ser considerada de primer orden en la regulación de la ingesta y del comportamiento en relación al apetito (Abizaid, 2009). Este sistema está por tanto vinculado a la sensación de recompensa como se suele decir en el argot científico para no usar el término placer por la comida, que además de ser bastante más complejo, es más difícil de medir objetivamente (Fulton, 2010).

El brazo eferente de este complejo sistema de regulación está representado por el sistema nervioso simpático y las glándulas adrenales.

El sistema nervioso simpático mantiene una función tónica, reguladora en el mantenimiento en el gasto energético y en la presión arterial. De tal forma que, a través de la activación de los receptores B-3 adrenérgicos ubicados en el tejido adiposo se produce un incremento de la termogénesis, de los niveles de insulina y una reducción de la ingesta (Grujic, 1997)

Los glucocorticoides son el segundo componente clave del sistema eferente, actuando en el sentido contrario, es decir, hacia la promoción de la ingesta. Este efecto está probablemente mediado por la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático (Feillet, 2010).

A pesar de que este sistema de control, con sus señales aferentes, su complicación e integración a nivel de sistema nervioso central y sus acciones eferentes constituyen un mecanismo “casi perfecto” para la homeostasis energética y el mantenimiento del peso, los cambios evolutivos a nivel social, económico, tecnológico, la disponibilidad de comida altamente palatable y a cualquier hora del día etc. han dado lugar a una serie de fenómenos de

adaptación tanto a nivel hormonal, conductual que no consiguen frenar la ganancia ponderal sino todo lo contrario (Fulton, 2010), (Keen-Rinehart, 2013).

### 7.3. Agentes implicados en la regulación del apetito.

Los humanos, como la mayoría de los mamíferos hacen varias ingestas o tomas a lo largo del día, de tal forma que la energía total consumida está en función del tamaño, valor calórico, frecuencia y composición de dichas tomas.

La percepción de la sensación de hambre y la decisión de iniciar una comida son el resultado de la interacción entre factores genéticos, sociales, costumbre, ciclos circadianos y hormonales. Y, aunque se han identificado posibles agentes y sus dianas implicadas en la regulación de la ingesta son muchos los factores que aún no han sido del todo aclarados. De otro lado, como ya se ha expuesto, en el ser humano la ingesta no sólo responde a cuestiones fisiológicas, metabólicas relacionadas con la homeostasis energética, sino que la ingesta pueden también estar modulada por la gratificación o recompensa tras la toma de alimentos de sabores apetecibles etc.

Centrándonos en los agentes implicados en la regulación del apetito cabe destacar lo prolífico de las células del tracto gastrointestinal. Existen al menos 15 tipos diferentes de células neuroendocrinas distribuidas a lo largo del epitelio intestinal. Estas células producen una gran diversidad de hormonas y moléculas de señalización que hacen del tubo digestivo el mayor órgano endocrino del organismo. Los estudios de inmunohistoquímica aplicados a las células enteroendocrinas muestran que, con frecuencia, una misma célula expresa 2 o más hormonas o productos.

Las hormonas gastrointestinales más relevantes y sus acciones están recogidas en la tabla 41.

**Tabla 4I: Hormonas gastrointestinales que afectan a la saciedad**

Péptidos	Tipo de células	Efecto sobre la ingesta	Comentarios
<b>Colecistoquinina (CCK)</b>	Células I intestinales	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fue la 1ª hormona implicada en la regulación del apetito.</li> <li>- Aumenta 15 minutos después de la ingesta en respuesta a la grasa y su vida media es de minutos.</li> <li>- Enlentece el vaciamiento gástrico, aumentando la sensación de saciedad.</li> <li>- Algunos estudios apoyan su acción sinérgica con Leptina para el control de la ingesta y del peso a largo plazo.</li> <li>- Su poder terapéutico en la obesidad está limitado por las náuseas y la taquifilaxia tras la admón. crónica</li> </ul>
<b>Amilina</b>	Células β-del páncreas	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Su efecto anorexígeno podría estar mediado por su regulación sobre el sistema dopaminérgico, serotonina e histamina. Inhibe a NPY</li> </ul>
<b>GLP-1</b>	Células L	↓Vía núcleo Arcuato y Para-ventricular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secreción en respuesta a la ingesta de glucosa.</li> <li>- Efecto incretina (Aumentan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta y suprimen la de glucagón), aumenta saciedad y retrasa el vaciamiento gástrico.</li> <li>- Vida media muy corta por la degradación a través de DPPIV</li> <li>- Los análogos de GLP-1 se usan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
<b>PYY</b>	Células L en intestino distal	↓Vía Núcleo Arcuato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor secreción en tramos distales del TGI.</li> <li>- Se eleva rápidamente tras la ingesta, alcanza nivel máximo a las 2h y permanece elevado durante varias horas</li> <li>- Mayor secreción cuanto mayor valor calórico de la ingesta</li> <li>- Se eleva en situaciones patológicas como la EIIC, caquexia, esteatorrea.</li> <li>- Los obesos mantienen la sensibilidad a los efectos de esta hormona.</li> <li>- Se le atribuye un papel relevante en el “freno ileal” por el cual la presencia de nutrientes en el colon inhibe la motilidad intestinal.</li> </ul>

<b>Polipéptido pancreático</b>	Células PP del páncreas	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejerce su efecto anorexígeno directamente a través del receptor Y4 hipotalámico.</li> <li>- Se eleva tras la ingesta en función del valor calórico en una respuesta bifásica y permanece elevado hasta 6h tras la ingesta.</li> <li>- Sus niveles circulantes son inversamente proporcionales al tejido adiposo. En obesos se han observado niveles bajos.</li> <li>- Regula la motilidad de la vesícula biliar</li> </ul>
<b>Enterostatina</b>	Páncreas exocrino y mucosa gástrica e ID	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejerce sus efectos anorexígenos a través de las vías aferentes dependientes del nervio vago y a nivel central actuando sobre serotonina y el sistema opioide.</li> <li>- Reduce la ingesta, peso y grasa corporal.</li> </ul>
<b>Bombesina</b>	Células endocrinas del antro gástrico.	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduce la ingesta e inhibe el vaciamiento gástrico.</li> <li>- Estimula la secreción de gastrina.</li> <li>- Ejerce sus efectos a través del nervio vago</li> <li>- Bombesina y sus péptidos relacionados podrían estar implicados en el control a corto plazo de la ingesta.</li> </ul>
<b>Oxintomodulina</b>	Células L de intestino distal	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se eleva en respuesta a la ingesta y al valor calórico de ésta</li> <li>- Tiene efecto incretina, inhibe secreción gástrica y ralentiza el vaciamiento gástrico</li> <li>- Su admón. pre-prandial a sujetos obesos se asocia a pérdida de peso y reducción de la ingesta.</li> </ul>
<b>Obestatina</b>	Células gástricas	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se produce en el proceso transcripcional de la pre-Ghrelina.</li> <li>- Disminuye la ingesta, enlentece el vaciamiento gástrico y el peso corporal.</li> <li>- Su potencial anorexígeno es controvertido pues algunos estudios no han conseguido demostrarlo.</li> </ul>
<b>Glucagón</b>	Células Alfa del páncreas	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incrementa la respuesta fisiológica al estrés aumentando el gasto energético.</li> <li>- Su efecto anorexígeno podría estar mediado por su capacidad para modular el tono vagal y el vaciamiento gástrico.</li> </ul>
<b>Ghrelina</b>	Células X/A-like en las glándulas oxínticas gástricas	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- También actúa como neurotransmisor, expresándose en el núcleo Arcuato y el área paraventricular.</li> <li>- Sus niveles aumentan con el ayuno y disminuyen con la admón. de glucosa.</li> <li>- Es la única hormona gastrointestinal de perfil orexígeno.</li> <li>- Tiene un patrón de secreción diurno de tal forma que alcanza su máximo a eso de las 13h y su mínimo a las 21h.</li> </ul>

- 
- Su concentración se correlaciona con el IMC, son muy altas en pacientes con anorexia nerviosa
  - Media su efecto a través de la estimulación de la vía NPY/AgRP y a través del vago. También realza el componente hedonista de la ingesta.
  - Las dietas muy calóricas parecen conferir cierta resistencia a los efectos de Ghrelina

**Notas:**

**EIIC: Enfermedad Inflamatoria Intestinal crónica; NOY: Neuropéptido Y; TGI: Tracto gastrointestinal; DPP IV: Dipeptidil peptidasa IV; GLP-1: Péptido similar al glucagón. ID: Intestino delgado.**

**Referencias: Suzuki, 2013; Sam, 2012; Erlanson-Albertsson, 1997; Sayegh, 2013; Woods, 2008.**

---

Las hormonas gastrointestinales están más implicadas en la regulación de la ingesta a corto plazo, informan sobre el valor calórico, la distensión abdominal, saciedad etc., contribuyendo a la decisión de seguir comiendo en ese momento. Además, existe una segunda categoría de hormonas en la regulación de la ingesta implicadas con el balance energético más a largo plazo que informan del estado de los depósitos grasos corporales. Estas hormonas son la insulina y la leptina (Woods, 2008).

La insulina es sintetizada en las células Beta pancreáticas y su secreción aumenta inmediatamente tras la ingesta para controlar la glucemia postprandial con un efecto hipoglucemiante bien conocido. La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza las neuronas hipotalámicas. Sus efectos a nivel de sistema nervioso central son anorexígenos y, aunque se cree que este efecto podría estar mediado a través de la estimulación de los núcleos Arcuato y Paraventricular y la implicación de NPY, ciertamente, no ha sido del todo aclarado. La resistencia a la insulina y la resistencia a la leptina son características del sujeto con obesidad de tal forma que, tanto la señal que ha de llegar a sistema nervioso central como la respuesta que ha de ponerse en marcha son defectuosas.

La leptina es el producto del gen OB, cuya máxima expresión se da en los adipocitos pertenecientes al tejido adiposo blanco y, en menor cuantía en el tejido adiposo pardo. Las implicaciones de leptina en el tejido adiposo marrón

son menos conocidas (Margetic, 2002). El gen OB no se expresa de forma homogénea en la totalidad del tejido adiposo, hecho que se ha observado tanto en humanos como en animales. En humanos, la expresión de leptina parece ser superior a nivel del tejido adiposo subcutáneo que a nivel visceral (Considine, 1996), de hecho la producción a nivel subcutáneo supone el 80% del total (Minocci A, 2000; Antuna-Puente 2008). Además de en los adipocitos diferenciados, se ha demostrado la expresión de leptina en otros tejidos como el fundus gástrico (Procaccini, 2012), músculo esquelético, hígado, placenta (Meier, 2005), epitelio mamario, corazón (Klok, 2007) sistema linfático y médula ósea (Mantzoros, 2011).

Los niveles circulantes de leptina tienen un ritmo diurno y pulsátil, con pico nocturno (Suzuki, 2013). Leptina atraviesa la barrera hemato-encefálica (BHE) y lo hace mediante un mecanismo específico y saturable (Zhang, 1994). Ejerce su efecto anorexígeno mediante la inhibición de NPY/AgRP y la activación del sistema POMC/CART luego el mecanismo es doble, por inhibición de las señales orexígenas y por activación de las anorexígenas (Morton, 2007), (Gautron, 2011). Leptina tiene un tercer mecanismo anorexígeno a través de la amplificación de las acciones anorexígenas de la hormona Colecistoquinina.

Además del apetito, leptina ejerce efectos reguladores sobre distintos aspectos relacionados con el comportamiento alimentario como son el tamaño de la ración, la satisfacción tras la ingesta (mediado, probablemente, por el sistema dopaminérgico) y las preferencias alimentarias, si bien, es evidente que estos aspectos están regulados por otros muchos factores ambientales y psicológicos, entre otros.

Sus efectos sobre el control de peso son complejos e implican una serie de procesos metabólicos que incluyen el gasto energético, la termogénesis y temperatura corporal, parámetros cardiorrespiratorios y lipogénesis. Todos ellos, no obstante, tienen un elemento común, y tiene que ver con el influjo del sistema nervioso simpático. En este sentido, leptina actuaría regulando el tono simpático sobre estos procesos metabólicos, ajustándolos para mantener las condiciones de normalidad metabólica (Gautron, 2011).

Además del tejido adiposo, existen otros factores que influyen en los niveles séricos de leptina como se recoge en las siguientes tablas 5I y 6I.

**Tabla 5i: Variables que incrementan los niveles séricos de leptina**

<b>Variable</b>	<b>Modelo experimental</b>
<b>Obesidad</b>	Ratones y humanos
<b>Ingesta excesiva</b>	Ratones y humanos
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Humanos
<b>Insulina</b>	Adipocitos, islotes pancreáticos, ratones y humanos
<b>Glucosa</b>	Ratones
<b>Glucocorticoides</b>	Adipocitos, ratones, humanos
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Adipocitos, humanos
<b>Estrógenos</b>	Adipocitos, ratones, cerdos, humanos
<b>Interleuquina 1</b>	Hámster, humanos
<b>Endotoxina</b>	Hámster
<b>Alcohol</b>	Humanos

**Tabla 6i: Variables que disminuyen los niveles séricos de leptina**

<b>Variable</b>	<b>Modelo experimental</b>
<b>Andrógenos</b>	Adipocitos
<b>Ayuno</b>	Humanos
<b>Hormona del crecimiento</b>	Ratones, niños
<b>Receptores <math>\beta</math>3-adrenérgicos</b>	Ratones y humanos
<b>Exposición al frío</b>	Ratones, humanos y adipocitos humanos
<b>Ejercicio prolongado</b>	Ratones, mujeres
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Adipocitos, humanos
<b>Somatostatina</b>	Ratones y humanos
<b>AMP- Cíclico</b>	Adipocitos
<b>Tiazolindinedionas</b>	Adipocitos
<b>Tabaco</b>	Humanos
<b>IGF-1</b>	Ratones
<b>Ácidos grasos libres</b>	Adipocitos

Otras acciones de leptina tienen que ver con la respuesta inmune celular, estimulando la proliferación de las células T-Helper y aumentando la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

Leptina también es importante en la salud reproductiva, regulando la cronología de la pubertad, así como la fertilidad (Rasouli, 2008).

En los sujetos obesos las concentraciones de leptina son superiores a las que se observan en sujetos normopeso y, aunque es probable que no sólo dependa de ello, el porcentaje de grasa corporal es el factor que presenta la correlación más intensa con ésta (Lönnqvist, 1995; Considine, 1996; Gautron, 2011). Además de en plasma, las concentraciones de leptina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también aparecen aumentadas conforme lo hace la adiposidad corporal. Sin embargo, se ha observado que la ratio  $\text{Leptina}_{\text{LCR}}/\text{Leptina}_{\text{P}}$  aparece muy disminuida en pacientes obesos, lo que sugiere la existencia de cierta “dificultad” para ejercer sus efectos centrales. (Heymsfield, 1999). Esta situación de sobreexpresión de leptina que caracteriza a los obesos, no acompañada de los efectos esperables de la misma sobre la ingesta (supresión del mismo), sobre el gasto energético (un incremento) y sobre la termogénesis con el objetivo de corregir una situación anómala, generó la línea de pensamiento que sostiene que uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad es la resistencia a leptina (Considine, 1996), (Krayz, 2002), (Myers, 2010), (Gautron, 2011).

El mecanismo subyacente al desarrollo de esta resistencia no se conoce en su totalidad y el defecto o error podría ubicarse en cualquiera de los eslabones de la cadena funcional: a) Producción defectuosa en el tejido adiposo; b) Modificaciones intravasculares que afectaran a su función; c) Alteraciones en el transporte; c) Resistencia/ problemas de paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE); e) Defectos en el receptor o en la activación de las señales necesarias tras la activación; f) Alteraciones en el funcionamiento de las estructuras efectoras etc. (Caro, 1996).

El uso terapéutico de la leptina en los pacientes obesos no tardó en probarse, ya fuese para inducir la pérdida de peso en obesos o para el mantenimiento de dicha pérdida. Los resultados sin embargo no fueron los esperados y hoy por hoy los estudios sobre la leptina en obesos van en la dirección de conocer su valor como marcador pronóstico en obesidad o en enfermedades afines a ésta. Metanálisis recientemente publicados afirman que los niveles elevados de leptina se comportan como factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de endometrio (Wang, 2014), enfermedad coronaria e ictus (Zeng, 2014), cáncer de páncreas (Stolzenberg-Solomon, 2015) etc.



#### 7.4. El tejido adiposo y sus adipoquinas

El tejido adiposo blanco ha sido concebido como un órgano cuya principal función era la de almacenamiento de energía. Sin embargo, en los últimos años el tejido adiposo ha sido reconocido como órgano implicado en la homeostasis energética y otras funciones fisiológicas como la inmunidad o la inflamación (Antuna-Puente, 2008). Es además un órgano secretor de proteínas metabólicamente activas, conocidas como adipoquinas, que sirven de elementos de comunicación y efecto con múltiples órganos y tejidos como el hígado, músculo, sistema nervioso central y/o el páncreas e implicadas en la insulin-resistencia y en las complicaciones de la obesidad visceral.

Cabe destacar el enorme potencial de crecimiento del tejido adiposo, siendo probablemente el único tejido corporal capaz de crecer indefinidamente y en cualquier momento de nuestras vidas.

Desde un punto de visto fisiopatológico es importante aclarar que cuando hablamos de tejido adiposo no sólo nos referimos a los adipocitos, pues en el tejido adiposo de un sujeto obeso también podemos encontrar un infiltrado de macrófagos que serán los que determinan que en la obesidad, como veremos más adelante, exista un componente inflamatorio sistémico de bajo grado que pone de relieve la relación entre el tejido adiposo y el sistema inmune (Scherer, 2006).

**Tabla 7I: Moléculas metabólicamente activas producidas por los adipocitos y las células del estroma vascular del tejido adiposo blanco**

<b>Citoquinas</b>	TNF $\alpha$ , Adiponectina, leptina, Resistina, Interleuquinas: IL1, IL6, IL8, IL10, IFN $\gamma$ y TGB $\beta$
<b>Factores de la cascada del complemento</b>	PAI1, Fibrinógeno, factor 3 del complemento
<b>Moléculas de quimiotaxis</b>	MCP-1

#### 7.4.1. Adipocitoquinas expresadas por los adipocitos.

El papel del tejido adiposo en el síndrome metabólico ha continuado evolucionando conforme se han ido describiendo los numerosos productos de secreción de los adipocitos. Las adipoquinas son importantes determinantes de la insulín-resistencia ya sea a través del sistema hormonal tradicional (hormonas circulantes) o por efectos locales a nivel del adipocito.

Las adipoquinas más relevantes se detallan brevemente a continuación:

##### ***Adiponectina.***

Adiponectina es una proteína de 30 kDalton segregada por los adipocitos. Tras su síntesis, adiponectina sufre varias modificaciones post-transcripcionales, muchas de las cuales son necesarias para su activación. De ahí que adiponectina circule en diferentes isoformas con distintas funciones (Rasouli, 2008). Se reconocen principalmente dos isoformas de receptores para adiponectina Adipo R2 expresado fundamentalmente en el hígado y Adipo R1, bastante más ubicuo aunque con concentraciones más elevadas a nivel del tejido muscular (Cao, 2014)

Circula a concentraciones elevadas y está inversamente relacionada con la adiposidad y la obesidad, especialmente con la obesidad de predominio central así como la hiperlipidemia y la insulín-resistencia (Mantzoros, 2005). Actúa principalmente reduciendo la inflamación asociada a la obesidad y mejorando la insulín-resistencia (Cave, 2008). Sus niveles están disminuidos en los pacientes insulín-resistentes en el contexto de la obesidad.

Adiponectina fue descrita inicialmente como un péptido que se desregulaba en los pacientes obesos. Poco tiempo después, se reconoció su potencial antiaterogénico y desde entonces, son muchos los estudios dirigidos a evaluar los efectos de adiponectina en la homeostasis vascular así como su valía potencial como marcador en la enfermedad cardiovascular (Balsan, 2015). A nivel vascular adiponectina se asocia a un incremento de la producción de óxido nítrico y en el miocardio se han descrito acciones antioxidantes.

Sus acciones antiinflamatorias radican, fundamentalmente, en su capacidad para oponerse a las acciones de TNF $\alpha$  y de fomentar la expresión de factores antiinflamatorios como IL-10 y/o el antagonista del receptor de IL-1 (Cave, 2008)

En pacientes diabéticos, niveles elevados de adiponectina se asocian a mejor perfil lipídico, control glucémico y menor inflamación (Mantzoros, 2005). Dado que la obesidad y la insulín-resistencia son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, también se le han atribuido propiedades anticancerígenas (Salehi-Abargouei, 2015).

Adiponectina tiene efectos orexígenos por acción directa en hipotálamo. Asimismo ejerce efectos antiinflamatorios y disminuye la lipotoxicidad en los sujetos obesos.

Los niveles bajos de adiponectina se han asociado en estudios epidemiológicos a diabetes, hipertensión, aterosclerosis y disfunción endotelial e inflamación (Rasouli, 2008)

### ***Resistina***

La identificación de Resistina tuvo lugar cuando se investigaban las adipoquinas cuyos niveles disminuían tras la administración de Rosiglitazona en ratones (Gong, 2016). Se trata de un péptido de 12 kDalton perteneciente a la familia de las moléculas similares a la Resistina y sus niveles aumentan con la actividad PPAR y durante la diferenciación de los adipocitos (Rasouli, 2008). Resistina disminuye tras la administración de Tiazolindinedionas y metformina, lo que sugiere que esta adipoquina desempeña un papel en la insulín-resistencia.

Estudios epidemiológicos relacionan los niveles de Resistina circulante con el mayor riesgo de desarrollar diabetes, marcadores inflamatorios, infarto de miocardio y aterosclerosis. Resistina podría ser, por tanto, una hormona que relacionase la obesidad y la diabetes. Diversos estudios sostienen que los niveles de Resistina podrían ser útiles como marcadores del riesgo metabólico de los pacientes, así como el poder terapéutico que podría derivarse de su restricción farmacológica (Cao, 2014).

En los últimos años se le ha prestado mucha atención al posible papel de Resistina en las neoplasias clásicamente asociadas a la obesidad. En un metanálisis recientemente publicado se observa una asociación positiva entre Resistina y el riesgo de cáncer asociado a la obesidad, aunque no parece comportarse como un predictor de riesgo (Gong, 2016).

### ***Visfatina***

Visfatina, también conocida como factor estimulante de colonias de células preB y/o nicotinamida fosforribosil-transferasa ha sido recientemente identificado como una adipocitoquina (Fukuhara, 2005). Acuñó el nombre de Visfatina por su elevada expresión en la grasa visceral (Visceral fat). Sin embargo su expresión es bastante más ubicua pues se ha detectado en otras células del organismo (Proença, 2014).

La fuente principal de Visfatina en el sujeto normopeso es la grasa subcutánea, sin embargo en los sujetos obesos son los adipocitos y los macrófagos de la grasa visceral los que la producen en mayor cuantía (Ozczarek, 2016).

Los niveles elevados de Visfatina parecen estar en relación con la disfunción de la célula B-pancreática (López-Bermejo, 2006). Así, la insulin-resistencia secundaria al crecimiento/expansión de los adipocitos y de la inflamación mediada por la infiltración de macrófagos estimularía la producción de Visfatina.

Se han encontrado niveles elevados de Visfatina en plasma en los pacientes con diabetes tipo 2, aunque no todos los estudios llegan a estos hallazgos. Asimismo se ha observado que Visfatina está elevada en pacientes con sobrepeso y obesidad, síndrome metabólico, insulin-resistencia y enfermedad cardiovascular (Chang, 2011) (Ozczarek, 2016)

Neutralizar la actividad de Visfatina en modelos experimentales de inflamación tiene efectos beneficiosos lo que sugiere un papel de este péptido en las enfermedades metabólicas e inflamatorias así como en el desarrollo de aterosclerosis (Proença, 2014).

### ***Proteína ligadora de Retinol 4 (RBP4)***

La proteína ligadora de retinol se sintetiza mayoritariamente a nivel hepático, seguido de los adipocitos. Además de su función como transportador de la Vitamina A, ha sido reconocida recientemente como adipoquina implicada en el desarrollo de insulin- resistencia (Cao, 2014)

RBP4 se correlaciona con el grado de insulin-resistencia en los pacientes con obesidad, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 así como en sujetos no obesos con o sin historia familiar de diabetes tipo 2. Se cree que sus efectos

podrían estar mediados por su capacidad para alterar la señalización de la insulina a nivel del receptor para insulina 1 (Jia, 2014)

Un metanálisis reciente concluye que los niveles de RBP4 se comportan como un factor de riesgo independiente de diabetes gestacional (Hu, 2016).

De forma global, los estudios en niños y adolescentes han sido más consistentes a la hora de corroborar el papel de RBP4 en la obesidad e insulino-resistencia que en el caso de los adultos, lo que sugiere que quizás RBP4 esté más envuelta en las etapas precoces del síndrome metabólico (Kotnik, 2011).

#### 7.4.2. Citoquinas inflamatorias producidas por el infiltrado macrofágico en el tejido adiposo.

La obesidad se caracteriza por el incremento de la masa grasa frecuentemente asociado con inflamación crónica.

A mediados de los 90s se describe la expresión de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo de animales de experimentación y de humanos. A partir de ese momento, se comienza a estudiar las proteínas derivadas del tejido adiposo observando que muchas de ellas están implicadas en la patogénesis de la inflamación crónica (Rasouli, 2008). La presencia de macrófagos activados en el tejido adiposo con capacidad potencial para secretar TNF, IL-6 e IL-1 vino a confirmar esta hipótesis (Wellen, 2003).

A continuación se detallan de forma breve las principales citoquinas implicadas en el componente inflamatorio de la obesidad.

#### ***Factor de necrosis tumoral $\alpha$***

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  es una citoquina pro-inflamatoria secretada por monocitos y macrófagos, aunque también puede ser secretada por otras células como los adipocitos. Se conoce también como caquexina y se describió por primera vez en 1975. Fue la primera citoquina identificada en el tejido adiposo de un ratón obeso dando comienzo la era del concepto de la inflamación metabólica (Hotamisligil, 1993)

Entre las acciones de TNF $\alpha$  a nivel inmunológico destaca la estimulación de citoquinas pro-inflamatorias como IL1, IL6, IL8 y el factor estimulante de colonias de macrófagos, su capacidad para regular a la alza la expresión de

moléculas de adhesión endotelial y quimiotaxis así como para coordinar la migración de los leucocitos hacia los órganos diana. También estimula la apoptosis, la citotoxicidad de las células tumorales, aumento de la capacidad bactericida y parasiticida de los macrófagos etc.

A nivel metabólico, TNF $\alpha$  interfiere con la señalización de la insulina y bloquea sus efectos, siendo numerosos los estudios que han demostrado la asociación entre los niveles de TNF $\alpha$  e insulin-resistencia (Cao, 2014). Asimismo, estimula la lipólisis con la consiguiente liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos (Wang, 2005), los cuales, a su vez estimulan intensamente la liberación de TNF $\alpha$  por parte de los adipocitos (Nguyen, 2005), lo que sugiere que el proceso inflamatorio metabólico, una vez puesto en marcha se auto perpetúa con lo que ello conlleva sobre los efectos de insulina y metabolismo energético.

Desde un punto de vista terapéutico sin embargo, el bloqueo de TNF $\alpha$  no es suficiente eficaz para lograr la mejoría de la respuesta inflamatoria y metabólica que encontramos en la obesidad e insulin-resistencia.

### ***Interleuquina 6 (IL-6)***

Interleuquina 6 es una citoquina pleiotrópica con un amplio rango de acciones a nivel humoral y celular relacionadas con la inflamación, daño tisular etc. Actúa como mediador central de la respuesta de fase aguda y de la síntesis hepática de proteína C reactiva.

Se produce en una gran variedad de células y tejidos incluyendo los leucocitos, las células endoteliales y los adipocitos. De hecho, Interleuquina 6 es una de las citoquinas proinflamatorias cuya expresión se encuentra aumentada en el tejido adiposo de los sujetos obesos. Entre el 10-35% del total de IL-6 circulante proviene de los adipocitos (Lagathu, 2003)

Los niveles elevados de IL-6 se han asociado de forma prospectiva con el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes o enfermedad coronaria (Stephen, 2007), así como al síndrome metabólico y a la severidad del mismo (Srikanthan, 2016)

### ***Proteína Quimiotáctica de monocitos (MCP)***

Como ya se ha mencionado, uno de los factores claves del componente inflamatorio de la obesidad está protagonizado por la presencia de macrófagos infiltrados y activados en el tejido adiposo (Rasouli, 2008). Los adipocitos secretan varias moléculas cuya función principal es promover el reclutamiento de macrófagos.

En los sujetos obesos se observa un incremento de la expresión de MCP-1 en plasma y tejido adiposo. La principal función de MCP-1 consiste en promover el paso desde la circulación a los monocitos y su incorporación como macrófagos a los tejidos, siendo éste el primer paso en la iniciación de la inflamación (Rull, 2010).

### ***Trombospondina (TSP) y el factor inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)***

El factor inhibidor del activador del plasminógeno es el primero de los 4 péptidos inhibidores séricos que intervienen en la modulación de la matriz extracelular y la fibrinólisis. Se expresa en la fracción estromal del tejido adiposo, incluyendo a las células endoteliales.

En sujetos con complicaciones metabólicas de la obesidad se observan niveles elevados de PAI-1 como respuesta, entre otros, a factores pro-inflamatorios y pro-oxidantes. PAI-1 inhibe tanto el activador del plasminógeno tisular como el activador dependiente de uroquinasa lo que conlleva una inhibición de la fibrinólisis y por tanto un estado protrombótico.

La relación entre PAI-1 y el síndrome metabólico está claramente establecida con niveles elevados de éste y una relación positiva entre las cifras de PAI-1 y la severidad del síndrome metabólico (Srikanthan, 2016).

Cómo hallazgo interesante, varios grupos han encontrado que los niveles de PAI-1 están asociados a la adiposidad visceral y la presencia de grasa ectópica, más concretamente a nivel hepático. Es por ello que podría ser utilizado como marcador de la presencia de grasa ectópica (Alessi, 2006)

Trombospondina también está incrementada en obesos y en pacientes con insulin-resistencia. Entre sus acciones destacan sus acciones quimiotácticas, atrayendo macrófagos al tejido adiposo, su papel en la activación de PAI-1, así como la inhibición de la angiogénesis, proliferación celular y cicatrización de heridas (Rasouli, 2008)

#### 7.5. La obesidad como enfermedad inflamatoria crónica

La obesidad causa inflamación y disfunción de órgano a través de una serie de mecanismos que progresivamente van siendo mejor comprendidos.

La lipotoxicidad se erige como concepto emergente dado que es en ese contexto lipotóxico en el que se produce la desregulación de la secreción de adipoquinas y otras citoquinas de perfil inflamatorio.

Existe una gran variabilidad en la habilidad que cada individuo tiene para manejar de forma segura el exceso calórico. Esas calorías serán almacenadas en forma de lípidos y tanto la localización como el tipo de lípidos que se acumulan determinan la ausencia o presencia de las enfermedades relacionadas con la obesidad. La idea de una grasa “buena” y otra “mala” iría en consonancia con lo anterior, aportando argumentos para justificar el hecho de que no todos los obesos desarrollan el síndrome metabólico y/o las enfermedades clásicamente asociadas a la obesidad.

Todos los tejidos tiene una capacidad inherente de almacenamiento de lípidos, si bien existe una gran variabilidad en la cantidad que dichos tejidos son capaces de almacenar de forma segura y cuando esta capacidad es sobrepasada la disfunción celular y finalmente la del órgano estaría servida. La lipotoxicidad podría definirse, por tanto, como los efectos nocivos que se derivan del acúmulo de grasas en tejidos distintos al adiposo (McClain, 2007). La expresión de esta lipotoxicidad serían la esteatosis hepática no alcohólica en el hígado, la diabetes en el páncreas, la resistencia a la insulina en el músculo o la cardiomiopatía diabética a nivel cardíaco (Schaffer, 2003). No obstante, se cree que la lipotoxicidad puede afectar también al propio tejido adiposo alterando la síntesis de Adipocitoquinas (Cave, 2008).



A nivel del tejido adiposo parece existir una jerarquía para el almacenamiento seguro de los lípidos de tal forma que el tejido subcutáneo es más seguro que el visceral y éste último más seguro que el almacenamiento en tejidos distintos del adiposo.

Los factores ambientales que más afectan al patrón de distribución de la grasa corporal incluyen el consumo de alcohol, el hábito tabáquico y el momento en el que se desarrolla la obesidad en la infancia y adolescencia (Jensen, 2008). El contenido en azúcares sencillos de nuestra dieta también parece influir en el patrón de distribución de la grasa en los pacientes obesos, especialmente a partir de bebidas refrescantes azucaradas. Así estudios prospectivos y de intervención apuntan a que un consumo excesivo de fructosa en forma de bebidas refrescantes azucaradas está asociado a una mayor incidencia de enfermedades metabólicas como la hipertensión, la esteatosis hepática no alcohólica, hipertrigliceridemia, obesidad, resistencia a la insulina etc. (Rebollo, 2012).

La distribución de la grasa en la parte superior del cuerpo parece ser la que más morbilidad acumula en comparación con la parte inferior, asociándose a diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, apnea del sueño etc. (Jensen, 2008).

El tipo de grasas y la forma en la que se almacenan constituye probablemente el determinante más importante de la lipotoxicidad. Los ácidos grasos saturados de cadena larga se erigen como los principales protagonistas de la lipotoxicidad frente a los ácidos grasos mono y poliinsaturados cuyo perfil es más protector.

Los mecanismos intra y extracelulares responsables de la lipotoxicidad son muy variados e incluyen: la disregulación de adipoquinas, el estrés oxidativo, la lipoapoptosis, disfunción mitocondrial, disfunción endotelial, estrés del retículo endoplasmático (no plegamiento proteico) y las alteraciones en la trans-metilación o trans-sulfatación (Cave, 2007).

La inflamación asociada a la obesidad se comporta clínicamente como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de bajo grado y carácter crónico. En este proceso la disregulación de las citoquinas es el primer paso (Heymsfield, 2017). Tabla 8I

**Tabla 8I: Adipoquinas e inflamación**

<b>Adipoquinas</b>	<b>Acción sobre la inflamación</b>	<b>Papel en la inmunidad innata</b>	<b>Enfermedades asociadas</b>
<b>Adiponectina</b>	Anti-inflamatoria	<p>↑IL-10, IL-1r ant</p> <p>↓IL-6, TNF<math>\alpha</math>, IFN<math>\gamma</math>, NF<math>\kappa</math>B</p> <p>liberación de citoquinas, fagocitosis</p>	DM, SAOS, NAFLD, Cáncer, IBS, AR, EHA, EAC
<b>Resistina</b>	Pro-inflamatoria	<p>↑IL-6, TNF<math>\alpha</math>, VCAM, ICAM, NF<math>\kappa</math>B</p>	DM, SAOS, NAFLD, ERC, EAC, AR
<b>Leptina</b>	Pro-inflamatoria	<p>↑IL-6, IL-12, TNF<math>\alpha</math>, ROS, activación de macrófagos y liberación de citoquinas.</p>	SAOS, NAFLD, Asma, Cáncer
<b>Visfatina</b>	Pro-inflamatoria	<p>↑IL-6, IL-8</p> <p>↓Apoptosis de neutrófilos</p>	Sepsis, DM,

**NOTAS**

AR: Artritis Reumatoide; DM: Diabetes Mellitus; EAC: Enfermedad Arterial Coronaria; EHA: Esteatohepatitis Alcohólica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; IBS: Síndrome de Intestino Irritable; NAFLD: Esteatosis hepática no alcohólica; SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

ICAM: Molécula de adhesión intercelular; IFN $\gamma$ : interferón gamma; IL: Interleuquinas; IL-1r ant: Antagonista del receptor para IL-1; NF $\kappa$ B: factor nuclear kappa beta; ROS: Especies reactivas de oxígeno; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM: Molécula de adhesión celular vascular

Adaptada de Cave, 2008

El estrés oxidativo desempeña un papel crítico como factor que une la obesidad con sus complicaciones asociadas. La acumulación de grasa se correlaciona con el estrés oxidativo a nivel sistémico tanto en animales como en humanos (Furukawa, 2004).

La relación entre ambas circunstancias es bidireccional, de un lado, la obesidad per se genera estrés oxidativo; de otro, el estrés oxidativo está implicado en la patogénesis de la obesidad y de los factores de riesgo asociados.

Así el estrés oxidativo puede promover la obesidad mediante la consolidación del tejido adiposo, a través del estímulo a la proliferación y diferenciación de los adipocitos. Además, las especies reactivas de oxígeno (ROS) están implicadas en el control del peso corporal a través de sus acciones a nivel de las neuronas hipotalámicas que regulan las sensaciones de hambre y saciedad.

Otro de los efectos observados para las ROS es su regulación a la baja de adiponectina, es decir, contribuyen a la menor expresión de la única adipoquina de perfil anti-inflamatorio y a la alza del resto de adipoquinas de perfil pro-inflamatorio.

A la par, la obesidad incrementa el estrés oxidativo a través de mecanismos bioquímicos diversos como la fosforilación oxidativa, la génesis de superóxidos por la NADPH oxidasa, la vía de los polioles y hexosaminas entre otros. También contribuyen la hipo-adiponectinemia, la hiperleptinemia, la inflamación crónica, el incremento de las especies reactivas de oxígeno secundariamente al exceso de lípidos y la baja defensa antioxidante (Furukawa, 2004), (Manna, 2015).

Por último, pero no por ello menos importante, cabe mencionar el papel de la microbiota en la fisiopatología de la obesidad.

En las últimas décadas se han doblado los esfuerzos de los microbiólogos con el objetivo de comprender y establecer la naturaleza de la contribución de la microbiota a la salud y a la enfermedad.

Entendemos por microbiota la comunidad de organismos vivos que ocupan un nicho ecológico particular en el huésped.

Las funciones de la microbiota son muy variadas como puede observarse en la Tabla 9I

**Tabla 9I: Funciones de la microbiota intestinal**

<b>Funciones metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fermentación de carbohidratos no diferibles, oligosacáridos y alcoholes</li> <li>- Fermentación de carbohidratos a AGC (acetato, propionato y butirato), lactato, etanol, succinato, formato, valerato y caproato</li> <li>- Conversión del nitrógeno dietético y endógeno en amonio y proteínas bacterianas</li> <li>- Absorción de agua e iones</li> <li>- Proteólisis de los aminoácidos para formar AA de cadena ramificada, aminas, fenoles, indoles y amoniaco</li> <li>- Síntesis de vitaminas B y K</li> <li>- Degradación de lípidos complejos y colesterol</li> <li>- Metabolismo de Xenobióticos</li> </ul>
------------------------------	---

---

<b>Función de barrera</b>	- Protege frente a la penetrancia de patógenos
<b>Función trófica</b>	- Modula la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis - Estimula la angiogénesis intestinal
<b>Función inmune</b>	- Promueve la migración y maduración de los precursores de células linfoides - Promueve el desarrollo y maduración de los plasmocitos IgA - Modula la respuesta inmune local y sistémica
<b>Regulación del almacenamiento de grasas en el huésped</b>	- Regula la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos

#### NOTAS

AA: Aminoácidos; AGC: Ácidos grasos de cadena corta

---

Las distintas especies y familias de microorganismos que componen la microbiota de un sujeto podrían estar implicadas en las alteraciones metabólicas que caracterizan a la obesidad, incluyendo la respuesta inflamatoria crónica sistémica de bajo grado, el aprovechamiento metabólico de los nutrientes y el acúmulo de grasas etc. (Esteve, 2011).

La microbiota de los sujetos obesos se caracteriza por la menor proporción de *Bacteroidetes* y la mayor proporción de *Firmicutes* en comparación con los normopeso (Ley, 2006). Esta particular ratio de los obesos puede corregirse con la pérdida de peso

Estas diferencias se traducen en: a) Obtención de energía a partir de carbohidratos que en otras condiciones no serían digeribles y por tanto no nos proporcionarían esa energía; b) Almacenamiento de grasa mediante la mayor expresión de determinados genes lipogénicos a nivel hepático, muscular etc.; c) Modulación de la síntesis de determinadas hormonas gastrointestinales (PYY y GLP-1) y d) Fomento de la situación de inflamación sistémica de bajo grado a partir de la mayor exposición a los Lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gram negativas que provocan la respuesta del sistema inmune innato en una suerte de endotoxemia metabólica que incrementa la insulín-resistencia y el riesgo cardiovascular asociado a la obesidad (Musso, 2010).

Este último mecanismo parece reforzarse en función del contenido en grasa de la dieta, de tal forma que cuanto mayor es el contenido en grasa de la dieta mayor es la permeabilidad de la mucosa intestinal a esos LPS (Manco, 2010).

Al mismo tiempo, se sabe por modelos experimentales que los cambios en el patrón alimentario hacia dietas más ricas en grasas producen cambios en la microbiota en menos de 24h (Greiner, 2011), hecho que plantea la incógnita de si las alteraciones que observamos en la microbiota de los obesos se deben (y en qué cuantía) a su situación de obesidad o la dieta rica en grasas que frecuentemente caracteriza sus patrones alimentarios.

Integrar todas estas variables implicadas en la obesidad resulta prioritario desde una perspectiva conceptual, pues dimensiona la obesidad como una enfermedad en la que la inflamación crónica sistémica de bajo grado, la lipotoxicidad, el estrés oxidativo, el papel de las adipoquinas, los cambios en la microbiota etc. se erigen como núcleo fisiopatológico, de tal forma que la manera de abordarlo terapéuticamente no puede sino tenerlo en cuenta para conseguir unos resultados favorables.

## **8. Consecuencias clínicas de la Obesidad y síndrome metabólico**

La morbimortalidad asociada al sobrepeso y la obesidad es conocida desde una perspectiva sanitaria desde hace más de 2000 años.

La obesidad en la infancia y adolescencia se asocia a mayor morbilidad y a una reducción de la esperanza de vida que afecta tanto a hombres como a mujeres (Llewellyn, 2016).

La repercusión global sobre la supervivencia es tan importante que, según algunos autores, la obesidad podría poner en peligro la ganancia en la esperanza de vida que venimos experimentando en las últimas décadas (Olshansky, 2005).

Actualmente la obesidad ya se ha colocado por delante del tabaco en la lista de causas de enfermedades prevenibles y discapacidad.

### **8.1. Morbilidad**

El interés socio-sanitario que está adquiriendo la obesidad en los últimos años tiene mucho que ver con el incremento de la morbilidad que le acompaña, especialmente de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cáncer (Wang, 2011).

#### **8.1.1. Enfermedades metabólicas y obesidad**

##### ***Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)***

La diabetes tipo 2 está fuertemente asociada a la presencia de obesidad para todas las razas y grupos étnicos. Más del 80% de los casos de DM2 podrían ser atribuidos a la obesidad. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la ganancia de peso a partir de los 18 años en las mujeres y 20 en los hombres (Willet 1999).

Además del efecto directo que la lipotoxicidad ejerce sobre el páncreas gran parte del riesgo de desarrollar diabetes asociado a la obesidad guarda relación con las anormalidades metabólicas que frecuentemente se dan en estos pacientes: respuesta inflamatoria crónica sistémica de bajo grado, insulín-

resistencia, estrés oxidativo, disfunción de la célula B-pancreática etc. (Bell, 2014) (Das, 2016). Los hábitos de vida que suelen acompañar a la obesidad también inciden negativamente: sedentarismo, patrón alimentario desequilibrado, altamente calórico, rico en grasas saturadas y azúcares sencillos.

En el contexto de inflamación sistémica crónica la insulín-resistencia y la disfunción vascular coexisten. Hoy se sabe que la resistencia a la insulina a nivel microvascular es un evento temprano en la obesidad inducida por dieta. Esta resistencia a la insulina a nivel microvascular precede y contribuye notablemente a la insulín-resistencia a nivel metabólica a nivel muscular, hechos que nos brindan la oportunidad de actuar más precozmente sobre la diabetes y sus complicaciones asociadas en los sujetos obesos (Zhao, 2015)

### ***Dislipidemia***

La obesidad se asocia a cambios en el perfil de lípidos plasmáticos que incluyen un aumento de los niveles de colesterol total, LDL, Triglicéridos y una disminución de HDL (Poirier, 2006).

La prevalencia de dislipidemia y los niveles de colesterol medio aumentan a partir de un IMC  $>25\text{kg/m}^2$  aunque no lo hacen de forma lineal. De manera similar, la prevalencia de los niveles bajos de HDL-colesterol aumenta con el IMC y los niveles medios de HDL-colesterol disminuyen. Esta situación se mantiene para los dos sexos y para cualquier raza o grupo étnico (Brown, 2000).

Los efectos adversos del sobrepeso sobre el colesterol plasmático y la presión arterial suponen el 45% del incremento del riesgo de enfermedad coronaria (Bogers, 2007).

La hipertrigliceridemia es una patología frecuente en los pacientes obesos, especialmente en la obesidad central. Acontece generalmente acompañando a niveles bajos de HDL-colesterol y partículas LDL aterogénicas y determina un importante incremento del riesgo cardiovascular (Subramanian, 2012).

La insulín-resistencia que caracteriza a estos pacientes determina un incremento de la lipólisis a nivel periférico y el consecuente incremento de ácidos grasos libres en plasma.

### 8.1.2. Enfermedades cardiovasculares y obesidad

La obesidad se erige como un importante factor de riesgo para la enfermedad coronaria, disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus y arritmias cardíacas (Klein, 2004) (Bogers, 2007).

### ***Hipertensión arterial (HTA)***

La asociación entre la obesidad y la hipertensión se reconoce desde principios del siglo XX. Esta asociación ya se demostró de forma prospectiva en los años 60s en los sujetos del estudio Framingham, aunque su etiopatogenia no se aclaró hasta varias décadas después.

En la tabla 10I se recogen los principales factores que intervienen en la etiopatogenia de la hipertensión asociada a la obesidad.

**Tabla 10I: Factores implicados en la fisiopatología de la hipertensión asociada a la obesidad**

<b>Obesidad abdominal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulín-resistencia, Hiperinsulinemia</li> <li>- ↑ Leptina</li> </ul>
<b>↑ del tono del Sistema nervioso simpático (SNS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulina</li> <li>- Leptina</li> </ul>
<b>↑ de la actividad del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberación de renina por SNS simpático.</li> <li>- ↑ Angiotensina por los adipocitos intrabdominales</li> <li>- ↑ Producción de aldosterona</li> </ul>
<b>Sensibilidad a la sal (↑ reabsorción renal de sodio)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNS</li> <li>- Insulina</li> <li>- Angiotensina, Aldosterona.</li> <li>- Redistribución del flujo intra-renal.</li> </ul>
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de los péptidos natriuréticos</li> <li>- Niveles bajos de Adiponectina</li> <li>- SAOS (estimula SNS)</li> </ul>

#### **Notas**

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; SNS: Sistema nervioso simpático  
Adaptada de Landsberg 2013



Los datos epidemiológicos sostienen esta relación entre obesidad e hipertensión, de hecho, un IMC elevado es el principal factor de riesgo para desarrollar hipertensión arterial.

Datos del estudio NHANES revelan que la prevalencia de hipertensión era casi tres veces superior para los sujetos con  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (42.5%) comparada con aquellos con  $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$  (15,3%). En los sujetos con sobrepeso ( $\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) la prevalencia de HTA fue del 27,8% (Wang, 2004)

El riesgo de desarrollar HTA para un IMC elevado aumenta con el tiempo según los datos del estudio Framingham, de tal forma que el riesgo a largo plazo para un sujeto obeso es de 2,23 y 2,63 para hombres y mujeres con obesidad; y de 1,48 y 1,79 para hombres y mujeres con sobrepeso respectivamente (Wilson, 2002).

Numerosos estudios han demostrado también los efectos beneficiosos de la pérdida de peso así como el mantenimiento de un peso saludable a lo largo de la vida en la prevención de la hipertensión arterial (Landsberg, 2013).

Independientemente de su causa, la hipertensión se comporta como un importante factor de riesgo para el desarrollo de cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular, ya sea enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, valvulopatías, enfermedad aórtica y arterial periférica y enfermedad cerebrovascular.

### ***Enfermedad coronaria***

La asociación entre el sobrepeso y la obesidad y el incremento del riesgo cardiovascular se conoce a partir de multitud de estudios de cohortes prospectivas.

Los mecanismos por los cuales se daría esta asociación son variados. De un lado, se sabe que la obesidad aumenta la probabilidad de desarrollar factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia. De otro lado, el tejido adiposo de los sujetos obesos se comporta como un verdadero órgano endocrino, liberando Adipocitoquinas y citoquinas con efectos pro-inflamatorios, pro-trombóticos con capacidad para generar disfunción endotelial y afectar a la fibrinólisis.

Asimismo, el corazón como órgano, es otra posible localización para el almacenamiento del exceso de grasa. La mioesteatosis o adiposidad cardiaca alteraría la estructura y la función cardiacas pudiendo ello contribuir al desarrollo de patología cardiaca. Por último, la obesidad y la enfermedad coronaria comparten una serie de factores de riesgo como son el sedentarismo, los patrones alimentarios desequilibrados y densamente calóricos (McGavock, 2006) (Lu, 2015).

El análisis cuantitativo de la influencia de cada uno de los mecanismos descritos en el exceso de riesgo asociado a la obesidad se ha planteado en multitud de estudios. Así, en un metanálisis publicado en el año 2007 sobre 302.296 sujetos se observó que un incremento de 5 unidades en el IMC se asociaba a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria del 29% y, tras el ajuste por HTA y niveles de colesterol, del 16% (Bogers, 2007).

En otro estudio sobre 57161 sujetos con enfermedad coronaria y 31093 con ictus se observó un incremento del riesgo de 1.27 y 1.18 respectivamente para cada incremento de 5 unidades en el BMI. Cuando en estos mismos sujetos se ajustaban los resultados en función de la presión arterial, la glucosa y colesterol, se redujeron al 1.15 y 1.04 respectivamente, lo que sugiere que gran parte del exceso de riesgo asociado a la obesidad se debe a la coexistencia de ésta con factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia (Lu, 2013). Finalmente, parece que la contribución de los marcadores pro-inflamatorios y pro-trombóticos es muy inferior a los marcadores metabólicos (hipertensión, diabetes y dislipemia).

Un IMC elevado es un factor de riesgo independiente para el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y para la enfermedad coronaria isquémica (Rabkin, 1977) (Zhu, 2014). Sin embargo, un IMC elevado protege, en términos de mortalidad, tras un infarto agudo de miocardio en comparación con un IMC normal, hecho que se conoce como la paradoja de la obesidad. La paradoja de la obesidad es un fenómeno clínico por el cual las personas obesas tienen un menor riesgo de muerte o mejor tasa de supervivencia que aquellos normopeso. Este beneficio paradójico para los obesos se observa para otras muchas afecciones cardiológicas como la insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica,

fibrilación auricular, estenosis aórtica, implantes cardíacos y/o bypass coronarios. Quizás sea la insuficiencia cardíaca la patología en la que mayor consistencia se ha observado para esta paradoja (Oga, 2016).

Este fenómeno se observa también en otras patologías como la neumonía, EPOC, ictus y enfermedad renal crónica (Wang L, 2016).

La obesidad constituye un factor de riesgo para remodelamiento cardíaco, la hipertrofia y la dilatación del ventrículo izquierdo, con el consiguiente aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca. Este incremento del riesgo se da para ambos sexos y no sólo se limita a personas con obesidad extrema (Kenchiah, 2002).

La relación entre la obesidad y la fibrilación auricular (FA) ocurre de forma independiente de las comorbilidades clásicamente asociadas a la obesidad. En el estudio ARIC (del inglés Atherosclerosis Risk In communities) con 14598 sujetos se observó un incremento del riesgo de fibrilación auricular del 17% atribuible de forma exclusiva a la obesidad (Huxley, 2011). En un reciente metanálisis con 626603 sujetos se constató un incremento del riesgo de FA de novo o de recurrencia tras ablación del 10 al 29% por cada incremento de 5 unidades del IMC (Wong, 2015).

Los mecanismos que subyacen a esta relación son muy variados: a) El mayor tamaño del ventrículo izquierdo que acontece en el sujeto obeso; b) El aumento de la grasa a nivel pericárdico se asocia a la presencia, severidad, y recurrencia de la FA, y lo hace de forma independiente de la obesidad, aunque la obesidad favorece este depósito; c) El grosor de la grasa a nivel epicárdico conlleva alteraciones de la señal electrofisiológica y desequilibrio del tono simpático-vagal a nivel atrial y d) La respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado que acompaña a la obesidad favorece el inicio y perpetúa la FA (Miller, 2015).

### ***Ictus***

La mayoría de los ictus son primeros episodios (76%), lo que dota de especial importancia la prevención primaria y el control de los factores de riesgo

modificables como son la dislipidemia, la hipertensión arterial, la diabetes, obesidad, tabaquismo etc. (Go, 2014)

En esa lista la obesidad ocupa un puesto relevante como factor de riesgo per se, pero también porque frecuentemente el sujeto obeso aúna otros factores de riesgo.

Existe una correlación positiva entre el sobrepeso y la obesidad y la incidencia de ictus isquémico. Basándose en los datos globales de estimación de riesgo, los sujetos con sobrepeso tiene un 22% y los obesos un 64% más de posibilidades de tener un ictus isquémico en comparación con los sujetos en normopeso (Strazzullo, 2010). Esta relación se mantuvo para mujeres y hombres.

En un metanálisis recientemente publicado se observó un riesgo relativo (RR) de ictus de 1.36 para el sobrepeso y de 1.81 para la obesidad. Cuando se analizó por subtipos de ictus encontraron un RR de 1.40 y 1.78 para sobrepeso y obesidad e ictus isquémico respectivamente y de 1.25 y 1.80 para ictus hemorrágico y sobrepeso y obesidad respectivamente. Este efecto aumentaba gradualmente con el peso (Guo, 2016).

Los mecanismos que explicarían la mayor incidencia de ictus en los pacientes obesos incluyen la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado, la asociación de la obesidad con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (factor de riesgo independiente para el ictus) y por último factores de índole metabólica como la insulín-resistencia, la hipertensión arterial o la dislipidemia.

### ***Trombosis venosa***

Numerosos estudios sustentan la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda y/o Tromboembolismo pulmonar (Samama, 2000), (Ageno, 2008), (Holst, 2010).

En un estudio recientemente publicado se establece una relación Mendeliana entre la obesidad y la trombosis venosa profunda y/o Tromboembolismo pulmonar en base a la asociación genética determinada por variantes del gen FTO (Klovaite, 2015).

### 8.1.3. Cáncer y obesidad

El exceso de peso se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar múltiples tipos de cáncer (Goday, 2015). La obesidad es responsable del 20% de todos los cánceres (Wolin, 2010). Si nos centramos por subtipos, la IARC (International Agency for Research on cancer) publicó en el año 2002 que el 39% de los cánceres de endometrio se podrían atribuir a la obesidad, el 37% de los esofágicos, 25% de los renales, 11% de los de colon y 9% de los de mama en postmenopáusicas (IARC, 2002).

En un metanálisis sobre 282137 sujetos con cáncer, se observó que el incremento de 5 unidades ( $\text{kg/m}^2$ ) de IMC en hombres se asoció a un riesgo relativo de cáncer de esófago de 1.52; RR 1.33 de tiroides; RR 1.24 de colon y RR 1.24 de riñón. Para las mujeres, el RR fue de 1.59 para el cáncer de endometrio; RR 1.59 de vejiga; RR 1.51 de esófago y RR 1.34 renal (Renehan, 2008).

Asimismo, se han publicado metanálisis que confirman la asociación entre distintas neoplasias y obesidad, como es el cáncer gástrico (Yang, 2009), esofágico (Turati, 2013), colon (Ma, 2013), páncreas (Aune, 2012), ovario (Liu, 2015), tiroides (Ma, 2015), renal (Golabek, 2016), próstata (Allot, 2013) entre otros.

Los mecanismos biológicos que unen a la obesidad con el cáncer no son del todo conocidos, incluyen las anomalías en el balance energético, el estímulo de factores de crecimiento, activación de vías de señalización y la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado entre otras. Se cree que una pieza clave en este proceso es la cascada PI3K/akt/mTOR cuya actividad puede estar modulada por factores relacionados con la obesidad y que regula la proliferación celular y la supervivencia.

El papel de la leptina en la etiopatogénesis de cáncer ha sido objeto de estudio, fundamentalmente en base a su activación de determinadas vías enzimáticas como PI3K (fosfoinositol 3-quinasa) implicadas en el crecimiento celular, proliferación y supervivencia celular; MAPK (Mitogen activated Protein quinasa) implicada en la transducción de señales y STAT3 (Transductor de

señal y activación de la transcripción<sup>3</sup>) cuyo papel en la fisiopatología de la enfermedad tumoral y el mal pronóstico de éstas parece reconocido.

De otro lado, Adiponectina podría ejercer efectos protectores frente al cáncer. Sin embargo sus efectos están muy minimizados en estos pacientes dados los bajos niveles circulantes de Adiponectina que caracterizan al paciente obeso. La hiperinsulinemia, las hormonas sexuales y los esteroides adrenales son otros factores que podrían estar implicados (Vucenik, 2012).

#### 8.1.4. Enfermedades gastrointestinales y obesidad

Además de las enfermedades neoplásicas relacionadas con la obesidad que pudieran afectar al tubo digestivo, las patologías gastrointestinales que más frecuentemente encontramos en estos pacientes son la litiasis biliar y la esteatosis hepática no alcohólica.

##### ***Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)***

La NAFLD es una entidad clínico-patológica con lesiones o hallazgos histológicos que recuerdan al daño hepático secundario al alcohol, pero sin que exista el antecedente de un hábito alcohólico. Hace alusión a la existencia de un acúmulo de grasa a nivel hepático, identificado mediante histología o prueba de imagen, y de una o varias razones/causas que expliquen dicho acúmulo de grasa. Incluye, por tanto, desde el simple depósito de grasa sin componente inflamatorio asociado (esteatosis hepática simple) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), con un componente necro-inflamatorio asociado) y que puede progresar fibrosis y finalmente a cirrosis en un 30-40% de los casos y un 5% a hepatopatía crónica terminal y hepatocarcinoma (Dietrich 2014).

Actualmente, la NAFLD constituye una enfermedad emergente, de características epidémicas, con una prevalencia in crescendo del 25-26% en Europa (Bellentani, 2017), aunque las cifras pueden variar de unos estudios a otros en función de los criterios diagnósticos empleados.

Debido a la gran eficacia de los tratamientos para las hepatopatías crónicas de origen vírico éstas han dejado de liderar las causas de patología hepática crónica, para pasar el testigo a la NAFLD, que constituye hoy por hoy la causa más frecuente de consulta de los hepatólogos (Marchesini, 2008).

Epidemiológicamente, el comportamiento o la tendencia de la NAFLD y la obesidad en los últimos años han seguido cursos paralelos. La obesidad y la adiposidad central constituyen factores de riesgo reconocidos para la NAFLD (Chalasani, 2012). En paciente con obesidad severa, candidata a cirugía bariátrica la prevalencia de NAFLD puede alcanzar el 90% y hasta en un 5% cirrosis no conocida. Además de la obesidad, la diabetes, la insulín-resistencia, la dislipidemia o la hipertensión se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD. Este hecho sugiere que la NAFLD comparte factores de riesgo con el síndrome metabólico y que pudiera tratarse de una manifestación a nivel hepático de éste. De hecho, prácticamente dos tercios de los pacientes con obesidad y diabetes presentan esteatosis hepática (Dietrich, 2014).

El hígado es el órgano central, desde un punto metabólico, para los lípidos y para la glucosa, sin embargo del depósito de grasa resulta en efectos adversos para éste, así como para otros tejidos. Detrás del depósito de grasa a nivel hepático encontramos: a) Un incremento de la afluencia de ácidos grasos al hígado procedentes de un tejido adiposo resistente a los efectos de la insulina; b) La alteración del procesamiento de los lípidos que viajan junto con las lipoproteínas; c) El incremento de la lipogénesis de novo a partir de carbohidratos y/o; d) Alteraciones de la capacidad hepática para distribuir los lípidos al resto del organismo (Marchesini, 2008). En algunos casos, ese acúmulo de lípidos (esteatosis hepática) determina lipotoxicidad, lo que genera apoptosis, necrosis, incremento del estrés oxidativo e inflamación (y progresión a esteatohepatitis).

Este daño crónico al hígado pondría en marcha la fibrosis como respuesta que, como se ha visto, constituye el primer paso hacia la cirrosis hepática. Una revisión sistemática sobre el papel de las adipoquinas en la fisiopatología de la NAFLD identifica a Resistina como una de las posibles mediadoras de la NAFLD en la obesidad, aunque la consistencia de su implicación necesitaría de la realización de más estudios al respecto (Bekaert, 2016)

En el contexto de la obesidad, la enfermedad hepática no sólo adquiere el papel de órgano pasivo, afecto por la lipotoxicidad y demás alteraciones

metabólicas sino que también contribuye activamente, exacerbando la situación de insulin-resistencia y cerrando el proceso fisiopatológico a modo de círculo vicioso (Dietrich, 2014).

No obstante, la obesidad no sólo es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de NAFLD, además, en sujetos con diagnóstico firme de NAFLD se comporta, junto con otros marcadores (insulin-resistencia, Diabetes Mellitus, hipertrigliceridemia y edad avanzada) como un potente indicador de fibrosis hepática avanzada (Marchesini, 2008).

### ***Litiasis biliar***

La obesidad constituye un factor de riesgo reconocido para la litiasis biliar (Stampfer, 1992) (Willet, 1999). La magnitud de esta asociación sin embargo es más controvertida, habiéndose publicado en la literatura un incremento del riesgo para los obesos de entre 2 y 3 veces, llegando en algunos estudios hasta 7 veces con respecto a los normopeso.

En una revisión sistemática reciente se observó un incremento del riesgo de 1.63 veces por cada 5 kg/m<sup>2</sup> que aumentase el BMI. En esta revisión también se observó una correlación entre el índice cintura (marcador subrogado de la adiposidad visceral) y el riesgo de litiasis biliar, siendo éste 1.46 veces mayor por cada 10 cm de índice cintura (por encima de 85 cm) (Aune, 2015).

La mayoría de los cálculos biliares en la población general, y en los obesos, son cálculos de colesterol. En el caso del obeso, los mecanismos que justificarían esta asociación guardan relación con la mayor capacidad litogénica de la bilis del sujeto obeso (mayor contenido de colesterol del que los ácidos biliares y/o los fosfolípidos son capaces de solubilizar o supersaturación de la bilis). Este aumento del colesterol podría proceder de la ingesta dietética y/o a la activación de la HMG-CoA reductasa observada en los sujetos obesos. Además, la mayor presencia de colesterol en la bilis determinaría la mayor incorporación de éste a las células de la pared muscular de la vesícula, alterando su motilidad y favoreciendo la colestasis (Chen, 1999). Asimismo, el volumen y la motilidad de la vesícula biliar parece estar alterado en los sujetos obesos (Mathus-Vliegen 2004).



#### 8.1.5. Enfermedad renal y obesidad

##### ***Enfermedad renal crónica***

La obesidad se asocia a multitud de patologías con capacidad reconocida para comprometer el normal funcionamiento renal, incluyendo la diabetes, hipertensión y/o el síndrome metabólico. Una cohorte retrospectiva de más de 320.000 sujetos adultos de Okland (California) seguidos durante 15-35 años mostró una asociación firme entre el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica avanzada y el IMC por encima de  $25\text{kg/m}^2$ , independientemente de la edad, sexo, etnia o la presencia de enfermedades como la diabetes o hipertensión. Además, la obesidad podría acelerar la progresión de una enfermedad renal pre-existente (Hsu, 2006).

El sustrato histopatológico que refleja esta asociación sería una forma secundaria de glomérulo-esclerosis focal segmentaria de entidad propia y que se reconoce bajo el término de glomerulopatía relacionada con la obesidad (Fox, 2005). Lo más característico de esta glomerulopatía es la glomerulomegalia, si bien, otros hallazgos histológicos en estos pacientes incluyen la hipertrofia de podocitos, el aumento de la matriz mesangial, la esclerosis glomerular y la proliferación de células mesangiales (Navarro, 2016). Desde una perspectiva fisiopatológica, la hiperfiltración aparece de forma temprana, similar a lo que ocurre en la diabetes y mejora en el momento en que se produce la pérdida de peso. La manifestación inicial del daño renal está representado por la presencia de albuminuria o la proteinuria.

La prevalencia de proteinuria en los pacientes obesos oscila entre el 10-20% y la de albuminuria ente 0 y 29%, aunque alcanza el 41% en algunas cohortes de pacientes (Serra, 2006).

El papel de las adipoquinas en la enfermedad renal de los obesos ha sido objeto de estudio. De hecho, existen receptores para leptina a nivel de la médula renal, y aunque su función a nivel renal no es del todo bien conocida, estudios experimentales sugieren que podría estar implicada en la fibrosis y el desarrollo de proteinuria (Wolf, 1999)

No obstante, no todos los obesos desarrollan enfermedad renal, lo que sugiere la participación de otros factores de índole genética y/o ambiental.

### ***Litiasis renal***

La obesidad y la ganancia ponderal en la edad adulta se asocia a litiasis renal (Asplin, 2009).

El mecanismo fisiopatológico subyacente no es del todo conocido, aunque los hallazgos sugieren un papel para la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la insulina. Así, insulina podría favorecer la formación de cálculos mediante varios mecanismos: a) Modificando la reabsorción de calcio y con ello la calciuria; b) Disminuyendo la producción de amonio causando una orina ácida que favorecería la litiasis de ácido úrico; d) Promoviendo la hipocitraturia indirectamente por la menor excreción renal de ácido.

El mayor peso corporal se asocia a una mayor excreción de ácido úrico y oxalato, factores de riesgo para la litiasis de ácido úrico y de oxalato respectivamente (Taylor, 2015). Además, se ha observado que una ingesta excesiva de alimentos conlleva un incremento del tráfico de sustancias litogénicas como el calcio, oxalato y/o ácido úrico (Asplin, 2009)

En los pacientes obesos intervenidos de cirugía bariátrica el riesgo de desarrollar nefrolitiasis dependerá de la técnica quirúrgica, estando incrementado en el bypass gástrico con reconstrucción en Y de Roux y disminuido en la gastrectomía tipo Sleeve (Thongprayoon, 2016)

#### 8.1.6. Patología osteomuscular y obesidad

### ***Osteoartritis***

La obesidad constituye, probablemente, el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de osteoartritis, si bien, este riesgo difiere de unas articulaciones a otras. Así, la asociación es más intensa para la osteoartritis de la mano o de la rodilla que para la cadera.

En general, la osteoartritis se expresa a través del deterioro progresivo del cartílago hialino articular así como de su función mecánica, lo que genera dolor y disfunción articular.

Los mecanismos potenciales tras el desarrollo de la osteoartritis de rodilla incluyen aspectos biomecánicos, relacionados con el exceso de carga y con la disminución de la masa muscular a nivel del cuádriceps en relación al sedentarismo y/o a la sarcopenia; y aspectos metabólicos, relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado (Lee, 2012).

La presencia de receptores para Leptina a nivel de los condrocitos, ostofitos, sinovia y tejido adiposo fémoro-patelar y la presencia de hiperleptinemia en los pacientes obesos apoyaría un posible papel de la osteoartritis de rodilla en los obesos. Sin embargo, el papel de la leptina en la osteoartritis de rodilla no es bien conocido (Sowers, 2010)

### **Gota**

La gota es la forma más común de artritis inflamatoria en los hombres, afecta a 5,9 de hombres y 2% de mujeres en Estados Unidos (Zhu, 2011).

Está causada por el depósito de cristales de ácido úrico a nivel articular y tendinoso como consecuencia de la presencia de hiperuricemia, aunque probablemente contribuyan otros factores dado que no todos los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota.

El sobrepeso y la obesidad se han asociado a gota a nivel histórico, de ahí que se considerase que la gota era la “*enfermedad de los reyes*” pues de algún modo traducía opulencia, elevada ingesta de alimentos proteicos etc.

Esta asociación también se ha observado a nivel epidemiológico, si bien, no todos los estudios corroboran este mayor riesgo (Singh, 2011).

La magnitud del incremento del riesgo asociado a la obesidad no obstante no es bien conocido. En una revisión sistemática recientemente publicada el riesgo relativo de desarrollar gota fue 1.78, 2.67, 3.62 y 4.64 para IMC de 25, 30, 35 y 40 kg/m<sup>2</sup> respectivamente (Aune, 2014).

#### **8.1.7. Otras alteraciones o patologías asociadas a la obesidad**

### ***Alteraciones reproductivas***

Las menstruaciones irregulares y los ciclos anovulatorios son frecuentes entre las mujeres obesas.

La obesidad está presente en un elevado porcentaje de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), sin embargo, su impacto sobre la patogenia de éste no está adecuadamente identificada. La insulin-resistencia, un elemento común a la obesidad y SOPQ, se erige como nexo entre ambas entidades. Además el SOPQ podría intensificar los efectos de la obesidad sobre la insulin-resistencia (Behboudi- Gandevani, 2015).

La obesidad materna conlleva riesgos tanto para la madre como para el bebé. En una revisión sistemática recientemente publicada se observó mayor incidencia de diabetes gestacional, pre-eclampsia, hipertensión gestacional, depresión, parto instrumentalizado y parto por cesárea así como infección de la herida quirúrgica. También se observó un mayor riesgo de parto pre-término, macrosomía, defectos fetales, anomalías congénitas y muerte perinatal y la lactancia materna cesaba prematuramente. Todo ello repercute no sólo en la calidad de vida del niño y de la madre, sino también en la estancia hospitalarias y los costes económicos asociadas (Marchi, 2015).

También se ha descrito la mayor frecuencia de alteraciones relacionadas con la consecución del orgasmo entre las mujeres obesas (Aversa, 2013).

### ***Disfunción eréctil***

La disfunción sexual es muy prevalente entre los pacientes obesos y/o diabéticos.

En su base etiopatogénica destaca, además del hipogonadismo y la afectación macrovascular, la disfunción endotelial. Por este motivo, algunos estudios apuntan incluso a que la disfunción eréctil podría constituir un marcador de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en sujetos obesos (Tamler, 2009)

### ***Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)***

La apnea obstructiva del sueño constituye el trastorno respiratorio más importante en los pacientes con obesidad y diabetes. La obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SAOS (Young, 2002).

Algunos estudios han cuantificado este riesgo, de tal forma que, una ganancia del 10% de peso corresponde a un 32% de incremento en el índice de apnea-hipoapnea (Peppard, 2000).

El tratamiento de SAOS suele incluir la pérdida de peso y el tratamiento con CPAP (Presión positiva continua a la vía aérea).

En un metanálisis recientemente publicado, el tratamiento de SAOS con CPAP se asoció a ganancia de peso y de IMC (Drager, 2015)

### ***Trastornos psiquiátricos***

La obesidad y la depresión son dos enfermedades cuya tendencia epidemiológica emergente en las últimas décadas ha determinado que sean considerados problemas sanitarios de primer orden (WHO, 2012).

Existe evidencia relevante que sugiere que ambos trastornos están asociados, que pueden concurrir o sucederse en el tiempo uno al otro.

Algunos autores defienden que es la obesidad la que precede a la depresión argumentando que la comorbilidad, la calidad de vida, el sedentarismo podrían justificar el desarrollo de depresión.

Sin embargo, otros autores defienden la secuencia temporal contraria, de tal forma que sería la depresión a través de los tratamientos farmacológicos, la alteración del patrón del sueño etc. lo que terminaría por producir una ganancia ponderal excesiva y el desarrollo de obesidad.

En una revisión sistemática recientemente publicada se observó una mayor fuerza o consistencia de la secuencia temporal en la que la depresión favorece el desarrollo de obesidad, siendo especialmente patente en las mujeres jóvenes y de mediana edad (Mannan, 2016).

### ***Enfermedad de Alzheimer***

La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común. Entre sus factores de riesgo establecidos encontramos la edad avanzada (a partir de los 70 años), la historia familiar de enfermedad Alzheimer y ser

portador de la Apolipoproteína ApoE4. Sin embargo, en estudios epidemiológicos se ha observado que determinadas entidades como la diabetes o la obesidad podrían jugar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad neurológica a través del contexto inflamatorio y el daño endotelial. En una revisión sistemática recientemente publicada se observó que la obesidad se comportaba como un factor de riesgo independiente para la enf. Alzheimer. Y, aunque la magnitud del riesgo a nivel individual que confiere la obesidad no sea comparable con la del alelo ApoE4, las proporciones epidémicas alcanzadas por aquella en las últimas décadas podrían suponer un factor de riesgo a nivel poblacional de gran relevancia (Profenno, 2010). Otra revisión sistemática publicada por Hazar y colaboradores encontró un riesgo relativo de desarrollar enfermedad de Alzheimer del 1.35 y del 2.04 para el sobrepeso y la obesidad respectivamente (Hazar, 2016).

## 8.2. Mortalidad

Cuanto mayor es el índice de masa corporal de un sujeto mayor es el riesgo de muerte por cualquier causa en general, y por una causa cardiovascular en particular (Yan, 2006)(PSC, 2009), (Flegal, 2013).

Este perfil de riesgo traza una curva en forma de “jota” en la que a partir de  $25\text{kg/m}^2$  la mortalidad aumenta de forma considerable con el IMC.

### ***Mortalidad global o por cualquier causa***

En un estudio en el que se recopilaron los datos de 19 cohortes prospectivas con 1.46 millones de adultos, seguidos durante 10 años en sujetos blancos no hispanos en EEUU y 160.087 fallecimientos se observó un RR de muerte de 1,13 para  $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$  de IMC; RR 1,44 para  $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$ ; RR 1.77 para  $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$  y de 2.51 para  $\text{IMC} >40\text{kg/m}^2$  (Berrington, 2010)

Tanto la obesidad general medida por IMC, como la obesidad abdominal medida por el índice cintura o la ratio entre la circunferencia de la cintura y la cadera se asocian a un incremento de la mortalidad global pero lo hacen de manera independiente y diferente. La cuantificación del tejido adiposo así como su distribución adquieren gran relevancia a la hora de predecir el riesgo de

muerte. Así en una cohorte europea con 359.387 participantes se observó un RR de muerte de 2,05 para los varones en el quintil más elevado para la circunferencia de la cintura y de 1,68 para la ratio cintura/cadera. Ajustados por estas variables, el IMC continuaba asociándose a mayor mortalidad (Pischon, 2008)

En el metanálisis más amplio publicado hasta la fecha, con 230 cohortes que incluían un total de 30 millones de pacientes y 3,74 millones de fallecimientos se observó que tanto sobrepeso como obesidad están asociados a un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa. Asimismo se corroboró la forma de jota en la curva de mortalidad e IMC para los no fumadores. Por el contrario, en los análisis en los que se incluyeron los pacientes con antecedentes de tabaquismo o tabaquismo activo se observó una curva de mortalidad en forma de U (Aune, 2016).

Cuando centramos el estudio en pacientes mayores de 65 años la relación entre la mortalidad y el IMC cambia un poco, habiéndose confirmado en un metanálisis reciente que en estos sujetos, el sobrepeso no se asocia a un incremento de mortalidad. De hecho, el RR comienza a ser mayor de 1 a partir de un IMC  $> 33 \text{ kg/m}^2$  y cuando éste desciende por debajo de  $23 \text{ kg/m}^2$  (Winter, 2014). Estos resultados sugieren que en pacientes  $>65$  años la toma de decisiones alrededor de la pérdida de peso no deberían basarse exclusivamente en los datos del IMC. Sin embargo, en este colectivo poblacional, la obesidad central, medida mediante el índice cintura-cadera si que se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad (Price, 2006)

### ***Mortalidad causa específica***

La obesidad incrementa el riesgo de muerte en el contexto de determinadas patologías. Así, en un metanálisis de 57 estudios prospectivos con 900000 adultos se observó un RR de muerte cardiovascular de 1.41, de 2.16 para la diabetes, 1.59 para la patología renal, 1.82 para la patología renal, 1.10 para el cáncer y 1.20 para la mortalidad de causa respiratoria.

En el rango superior de IMC (IMC  $25\text{-}50 \text{ kg/m}^2$ ), por cada  $5 \text{ kg/m}^2$  aumentó la mortalidad por enfermedad coronaria, ictus, enfermedad renal crónica, cáncer.

En términos de supervivencia, ésta se vio reducida en 2-4 años para IMC 30-35kg/m<sup>2</sup>, de 8-10 años entre 40-45kg/m<sup>2</sup> (PSC, 2009).

Se han publicado multitud de metanálisis respecto al incremento de mortalidad por cáncer en pacientes obesos, poniendo de manifiesto el mayor riesgo de muerte en las neoplasias pancreáticas (Majumder, 2016), colo-rectales (Billy, 2016) renal (Golabek, 2016), próstata (Golabek, 2014), mama (Nelson, 2016) entre otras. En el caso de la mama, la obesidad incrementa la mortalidad tanto al diagnóstico como tras éste, es decir, la ganancia ponderal  $\geq 10\%$  que acontece tras el diagnóstico de cáncer de mama incrementa la mortalidad por esta y por otras causas (Playdon, 2015).

### ***Paradoja de la obesidad***

Existe, no obstante, un fenómeno clínico conocido como la paradoja de la obesidad, que se da fundamentalmente en la insuficiencia cardiaca (Sharma, 2016), (Oga, 2016), por el cual, tener un IMC elevado resulta protector en términos de mortalidad, contrariamente con lo que cabría esperar, de ahí que se le denomine la paradoja de la obesidad.

Este beneficio paradójico se observa para otras muchas afecciones cardiológicas y no cardiológicas como la enfermedad vascular periférica, el infarto agudo de miocardio (Wang L, 2016), fibrilación auricular, estenosis aórtica, implantes cardiacos y/o bypass coronarios, así como para la neumonía, EPOC, ictus, cirrosis (Karagozian, 2016) y enfermedad renal crónica (Ladhani, 2016).

### ***Obeso metabólicamente sano***

El término o concepto de obeso metabólicamente sano hace referencia a aquellos obesos que, a pesar de su obesidad, no presentan las anormalidades cardio-metabólicas asociadas a la adiposidad (HTA, DM, Insulin-resistencia, Hipertrigliceridemia, PCR elevada etc).

La prevalencia del obeso metabólicamente sano oscila entre el 6-75% y depende de los criterios que se hayan aplicado para el diagnóstico de obesidad y para el diagnóstico de metabólicamente sano. En el primer valor, se



consideró metabólicamente sano aquel que no reunía ninguno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico y un resultado negativo en el estudio HOMA-IR, mientras que para la segunda cifra se tuvieron en cuenta los diagnósticos de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes (Rey-López 2014). Parece ser más frecuente entre las mujeres, los jóvenes y los obesos asiáticos.

Para otros muchos autores el obeso metabólicamente sano, sólo está en un estadio evolutivo “precoz” de su obesidad y más tarde o más temprano terminará evolucionando a obeso metabólicamente enfermo. Además, dado que la obesidad se asocia a múltiples complicaciones a lo largo de su curso clínico, siendo el exceso de grasa el mayor responsable de todo ello, no parece razonable utilizar “sano” en un paciente obeso, independientemente de si ya ha desarrollado o no las comorbilidades clásicamente asociadas (Kramer, 2013)

### 8.3. Costes económicos

Como resultado de sus proporciones epidémicas y de su morbilidad, la obesidad tiene un gran impacto sobre la economía sanitaria.

A la hora de analizar los costes de esta patología hemos de atender a tres subcategorías de costes: a) Costes directos: son aquellos relacionados con las visitas a urgencias o centro de salud, ingresos hospitalarios, pruebas diagnósticas, tratamientos médicos o quirúrgicos así como la rehabilitación: b) Costes indirectos: relacionados con la mortalidad precoz, absentismo laboral, disminución de la productividad, paro etc. y c) Costes intangibles: costes derivados de la pérdida de bienestar del paciente y de su calidad de vida, expresados en ansiedad, sufrimiento, dolor, etc.

Los costes sanitarios aumentan de forma paralela al IMC y de forma similar, lo hacen los costes asociados a la pérdida de productividad (costes indirectos). De hecho, los costes indirectos son mayores que los directos según los datos de la revisión sistemática publicada por Dee y colaboradores (Dee, 2014). En obesidades extremas los costes se multiplican aún más, tanto para los costes directos (por 1,5-3,9) como para los indirectos (por 1,8-8,0) (Grieve, 2013).

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, los costes estimados de la obesidad ascienden a varios billones de dólares al año y la tendencia es creciente en los últimos años, especialmente en los países desarrollados.

En un modelo analítico basado en los costes económicos derivados de la obesidad en Irlanda se estimó que una reducción del 5% en el IMC de su población permitiría ahorrar hasta 495 millones de euros (Keaver, 2013)

La carga económica de la obesidad a nivel mundial supuso, en costes directos, entre en 0.7 y el 2.8% del gasto sanitario de un país según los datos de la revisión sistemática de Withrow y colaboradores (Withrow, 2011). De tal forma que, en dicha revisión, los pacientes obesos generaron un incremento del 30% de los costes sanitarios en comparación con pacientes de similares características y normopeso.

En España, el estudio prospectivo DELPHI, publicado en el año 2000 cifró el coste económico de la obesidad en un 6,9% del gasto sanitario, lo que equivale a 341.000 millones al año (SEEDO 2000)

Se han publicado varias revisiones sistemáticas y meta-análisis para lograr una mejor aproximación a los costes globales derivados de la obesidad. La heterogeneidad de los estudios así como cuantificación de los costes, más exhaustiva para los costes directos y poco precisa para los indirectos dificultan la comprensión integral de un problema de semejante magnitud (Specchia, 2015)

## 9. Estudio diagnóstico de la obesidad

Aunque con los datos correspondientes al peso y la talla de un sujeto podemos calcular el IMC y en base a ello, establecer el diagnóstico de sobrepeso y/o obesidad y su grado, el estudio del paciente obeso es bastante más complejo.

Gran parte de la información que se detalla en este epígrafe y en el siguiente proviene de guías de práctica clínica para el manejo de la obesidad. En concreto, se han revisado la guía de la Sociedad Americana de Cardiología, la Sociedad de Obesidad y el Colegio Americano de Cardiología entre otras (Jensen, 2014), la guía de consenso de Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO 2007), Consenso FESNAD-SEEDO (Gargallo, 2012) y Guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinólogos clínicos y del Colegio Americano de Endocrinología (Garvey, 2016).

Como en cualquier otra enfermedad, la primera aproximación a la patología se hará desde la historia clínica.

En la anamnesis del paciente obeso, además de los datos que habitualmente se recogen (Antecedentes familiares, personales, motivo de consulta, exploración física básica etc.) se hará especial hincapié en recopilar toda la información posible en lo referente al desarrollo de la obesidad: edad de inicio, evolución cronológica de la ganancia ponderal, patrón dietético habitual, actividad física, intentos terapéuticos previos, el nivel de adherencia y resultados obtenidos tras los mismos. También es importante recoger las circunstancias que se dan alrededor de la ganancia ponderal, el impacto que causa en la vida del paciente así como la motivación que éste alberga de cara al cambio (SEEDO, 2007), (Jensen, 2014) (SEEDO, 2015) (Garvey, 2016).

Asimismo, a través de la historia clínica se debe explorar la presencia de las comorbilidades clásicamente asociadas a la obesidad, el tratamiento de las mismas si existiese y el grado de control logrado hasta la fecha.

La exploración física general debe descartar la presencia de signos sugestivos de endocrinopatías que pudieran cursar con obesidad (Síndrome de Cushing, Acromegalia, Hipotiroidismo, hipogonadismo, síndrome de ovarios

poliquísticos, etc. ) como la acantosis nigricans, hirsutismo, bocio, facies de luna llena, estrías rojo vinosas, miopatía proximal etc.

Debe medirse la presión arterial y la frecuencia cardíaca

#### 9.1. Valoración antropométrica y composición corporal

Además del peso y la talla, la correcta valoración antropométrica de un paciente obeso debería incluir la circunferencia de la cintura, en tanto que se considera un marcador de la adiposidad abdominal y aporta información sobre el perfil de riesgo asociado (SEEDO, 2007) (Jensen, 2014) (SEEDO, 2015) (Garvey, 2016). En pacientes con IMC  $>35\text{kg/m}^2$  no resulta imprescindible su medición, pues probablemente esté elevada y no añade información relevante sobre el riesgo cardiovascular asociado que en esas cifras de IMC es per se importante.

En algunos países se considera cintura de riesgo  $>94\text{ cm}$  en hombres  $>80$  en mujeres (Asia, Africa subsahariana). En USA el punto de corte se sitúa en  $88\text{cm}$  para las mujeres y  $102$  para los hombres (Garvey, 2016), también en España (SEEDO, 2007). Tabla 11I

Tabla 11I: Riesgo cardiovascular asociado a IMC y circunferencia de la cintura				
IMC\ índice cintura	Mujer	80-88cm	>88cm	
	Hombre	<92	92-102	>102
Sobrepeso grado I	25-26,9kg/m <sup>2</sup>	Leve	Moderado	Importante
Sobrepeso grado II	27-29,9kg/m <sup>2</sup>			
Obesidad grado I	30-34,9kg/m <sup>2</sup>			
Obesidad grado II	35-39,9kg/m <sup>2</sup>	Importante		
Obesidad grado III	40-49,9kg/m <sup>2</sup>	Muy importante		
Obesidad grado IV	>50 kg/m <sup>2</sup>			
Nota: Adaptado de SEEDO, 2015; Garvey, 2016				

Aunque en otras patologías nutricionales la cuantificación de los pliegues cutáneos y las circunferencia muscular del brazo podrían ser de utilidad como marcadores subrogados de la grasa subcutánea y la masa muscular respectivamente, en el paciente obeso, no resultan de utilidad y no forman parte de la práctica clínica habitual.

El estudio de la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica o densitometría de absorción dual de rayos x no está estandarizada en la práctica clínica habitual, quedando su uso relegado a los estudios de investigación (SEEDO, 2007) o a nivel discrecional (Garvey, 2016). Si bien, en aquellos centros que dispongan de ello, especialmente de la impedancia bioeléctrica, su realización rutinaria puede ofrecer información valiosa sobre la eficacia de la estrategia terapéutica puesta en marcha.

La impedancia bioeléctrica (BIA) permite estudiar la composición corporal de forma adecuada en pacientes con sobrepeso y obesidad (hasta  $34\text{kg/m}^2$ ). Por el contrario, en pacientes con obesidad mórbida la mayoría de las ecuaciones predictivas pierden precisión a la hora de estimar la proporción agua corporal, masa magra y masa grasa por lo que los resultados a partir de estos valores de IMC deben ser interpretados con precaución (Kyle, 2004). A pesar de ello, algunos autores la proponen en el seguimiento de estos pacientes con el objetivo de valorar los cambios con respecto al basal (Matthie, 2008)

## 9.2. Otras pruebas complementarias a solicitar

La solicitud de estudios complementarios en el paciente obeso está dirigida a descartar o confirmar la presencia de las comorbilidades clásicamente asociadas a la obesidad (SEEDO, 2007). Si bien, algunas pruebas no necesariamente se harán de rutina, sino que serán individualizadas en cada paciente.

### 9.2.1. Analítica general

En la práctica clínica habitual, suele solicitarse una analítica general que incluya parámetros de rutina y de forma dirigida parámetros destinados a evaluar posibles comorbilidades.

Así, es importante solicitar un perfil lipídico para descartar dislipidemia (Colesterol total, HDL, LDL y TGs), perfil glucémico para descartar prediabetes o diabetes (glucemia y/o hemoglobina glicosilada), perfil hepático para descartar la esteatosis hepática no alcohólica (GOT, GPT, Fosfatasa Alcalina (FA) y Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)), perfil renal para descartar insuficiencia renal crónica (Urea, creatinina y/o aclaramiento de creatinina).

De forma individual, puede valorarse solicitar una sobrecarga oral de glucosa y/o la hemoglobina glicosilada, especialmente en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad y ganancia ponderal progresiva (Garvey, 2016). La cuantificación de insulina o de otras hormonas sólo se harán en caso de sospecha clínica de endocrinopatía.

De forma muy dirigida, en determinados pacientes podemos solicitar marcadores inflamatorios como la PCR.

#### 9.2.2. Pruebas complementarias.

Ecografía abdominal: puede ser de utilidad a la hora de explorar la presencia de esteatosis hepática, colelitiasis y/o poliquistosis ovárica.

Valoración cardiovascular mediante ecocardiografía y/o prueba de esfuerzo en aquellos pacientes obesos hipertensos que refieran sintomatología concordante.

Valoración respiratoria, fundamentalmente un estudio del sueño o polisomnográfico en aquellos obesos roncadores, hipertensos y con perímetro cervical aumentado.

Valoración osteomuscular, en aquellos pacientes que presenten dolor articular que sugiera la presencia de gonartrosis o cualquier otra lesión articular puede ser necesario solicitar valoración radiológica de la articulación sintomática.

Valoración ginecológica en aquellos casos que orienten a la presencia de poliquistosis ovárica y valoración urológica en aquellos casos en los que se sospeche hipogonadismo.

### 9.2.3. Valoración por otros especialistas.

Dada la alta prevalencia de comorbilidad en el paciente obeso, puede ser necesario remitir al paciente obeso a otros especialistas para lograr un abordaje más dirigido de su comorbilidad. Así, en algunas unidades de obesidad se suele remitir de rutina al paciente a las consultas de psiquiatría, neumología, hepatología/digestivo, cardiología, urología etc.

La complejidad de estos pacientes hace necesaria la colaboración multidisciplinar en los planes terapéuticos.

Con todo lo anterior, una vez terminada la valoración se debería poder definir no sólo la obesidad y su grado en función del IMC, sino el riesgo cardiovascular asociado en virtud de la circunferencia de la cintura así como de la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de severidad de éstas y/o la presencia de síndrome metabólico.

## 10. Abordaje terapeutico de la obesidad

El tratamiento de la obesidad, constituyendo ésta una patología de dimensiones epidémicas, siendo su curso clínico de carácter crónico y asumiendo la frecuente presencia de comorbilidad, exige un equipo terapeutico conformado por profesionales cualificados, con un alto grado de implicación en el manejo y comprensión de la patología, y sin duda alguna, basado en la multidisciplinaridad.

El eje central del plan integral de tratamiento de la obesidad es la pérdida de peso, así como la reducción del incremento de riesgo cardiovascular y morbilidad asociados y/o la minimización del impacto de las comorbilidades ya establecidas.

Los beneficios de la pérdida de peso pueden observarse tras pérdidas ponderales relativamente pequeñas. Así, en el estudio de Knowler se observó que una pérdida de peso del 5% conseguida mediante cambios en el estilo de vida permitió reducir la incidencia de diabetes en un 58% (Knowler, 2002). Sin embargo, perder peso es difícil y mantener la pérdida de peso constituye un auténtico reto para el paciente obeso, siendo prácticamente una constante la reganancia ponderal, especialmente en la pérdida de peso inducida exclusivamente por la dieta (Handjieva- Darlenska, 2011).

Identificar a los pacientes candidatos a un programa de pérdida de peso requiere de la cuidadosa tipificación del paciente obeso, de la severidad de la obesidad y de las comorbilidades asociadas (Jensen 2014) (SEEDO, 2007) (SEEDO, 2015) (Garvey, 2016).

Tanto las guías de la SEEDO como las americanas establecen las características de los candidatos a un programa de intervención para la pérdida de peso. En la tabla 12I se exponen los criterios de intervención de la SEEDO.

La guía americana presenta las indicaciones de forma más resumida en dos únicos apartados: a) Paciente con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  y b) Paciente con  $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$  + comorbilidad (diabetes, pre-diabetes, hipertensión, dislipidemia, perímetro de la cintura elevado etc.) En el resto de circunstancias no contempla



la necesidad de inducir pérdida de peso e incluso alerta en contra de su promoción en caso de IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>, si bien, considera relevante aconsejar la no ganancia de peso.

**Tabla12I: Criterios de intervención terapéutica en función del IMC y de la comorbilidad asociada**

IMC		Intervención
18,5-22 kg/m <sup>2</sup>	No justificada	Alimentación equilibrada y saludable, promoción de la actividad física regular
22-24,9 kg/m <sup>2</sup>	No justificada*	
25-26,9 kg/m <sup>2</sup>	No justificada +	Alimentación equilibrada y saludable, promoción de la actividad física regular Monitorización
27-29,9 kg/m <sup>2</sup>	Pérdida ponderal 5-10%	Dieta hipocalórica Promoción de la actividad física Cambios en el estilo de vida Controles periódicos Valorar asociación de fármacos en ausencia de resultados tras 6 meses
30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	Pérdida ponderal del 10% del peso corporal	Dieta hipocalórica Promoción de la actividad física Cambios en el estilo de vida Apoyo psicológico Controles periódicos Valorar asociación de fármacos en ausencia de resultados tras 6 meses
35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	Pérdida ponderal > 10%	Se intervendrá como en el caso anterior, pero en ausencia de resultados se remitirá al paciente a una Unidad especializada en Obesidad
>40 kg/m <sup>2</sup>	Pérdida de peso > 20-30%	Derivar a Unidad especializada en Obesidad, candidato a cirugía bariátrica
<b>NOTAS</b>		
* Salvo en caso de ganancia ponderal >5kg/año y factores de riesgo cardiovascular asociados.		
+ Salvo en caso de distribución central de la grasa, inestabilidad ponderal y factores de riesgo cardiovascular asociados		
Adaptada de SEEDO 2015		

Una vez identificados los candidatos a recibir un programa integral de pérdida de peso es importante establecer los objetivos de esta pérdida de una manera realista y consensuada con el paciente.

Podrían identificarse tres objetivos fundamentales. El primero tiene que ver con la pérdida del exceso de masa grasa, el segundo con la minimización del

riesgo cardiovascular y las futuras complicaciones de la obesidad y el tercero la prevención de la reganancia ponderal.

La pérdida ponderal que se persigue ha de ser asequible para el paciente y por lo tanto, no va dirigida a conseguir el peso ideal o una normalización del IMC, sino que persigue pérdidas razonables (por ejemplo del 5-10% en 6 meses), llevaderas para el paciente y sobre todo, mantenidas en el tiempo (SEEDO, 2007) ,(Jensen, 2014), (Garvey, 2016).

Es por ello que ambas guías inciden en la necesidad de tratar con el paciente la voluntad de cambio y la motivación para conseguir instaurar dichos cambios con normalidad en la rutina diaria y mantenerlos en el tiempo. Además, debe abordarse la presencia de barreras que dificulten la consecución de los objetivos pautados.

Los pilares básicos de un programa de tratamiento para el paciente obeso engloban una serie de medidas terapéuticas de carácter dietético, físico, psicológico/conductual, farmacológico y/o quirúrgico (Heymsfield, 2017).

La pauta o el programa propuesto para un determinado paciente puede incluirlas todas, o no, dependiendo de la severidad de la obesidad, de la comorbilidad etc. si bien, la intervención dietética, la promoción de la actividad física y de cambios en los hábitos de vida (modificaciones conductuales) deberían ser un denominador común a cualquier programa de pérdida de peso.

#### 10.1. Intervención dietética en obesidad

La intervención dietética en el paciente obeso tiene por objetivo generar un balance energético negativo, pues la pérdida de peso está directamente relacionado con la diferencia entre la ingesta energética del sujeto y sus requerimientos (Heymsfield, 2007).

Una restricción media de 500 kcal/d sobre el gasto energético total de un sujeto conlleva una pérdida inicial de peso a un ritmo aproximado de 0.5kg a la semana (no necesariamente lineal). Tras la restricción, no debería quedar un aporte energético menor de 1000-1200 kcal/d en las mujeres o 1200-1600kcal/d en hombres, pues como se ha señalado la idea es que sea posible mantener este plan de alimentación a largo plazo sin poner en riesgo la disponibilidad de ningún macro o micronutriente (Garvey, 2016).

A pesar de esta pérdida inicial inducida por la restricción calórica, pasados 2-3 meses se produce una adaptación termogénica, de tal forma que el balance energético, progresivamente, se va haciendo menos negativo, enlenteciendo con ello la pérdida de peso (Hall, 2011).

Las denominadas dietas de muy bajo contenido calórico (VLCD, de sus siglas en inglés Very Low Calorie Diets) son aquellas que aportan entre 200 y 800 kcal, aquellas por debajo de las 200 kcal/d también se conocen como dietas de ayuno. No obstante, la definición en términos energéticos de estas dietas es arbitrario.

El razonamiento que subyace a estas dietas está en relación a la idea de que cuanto menor es el aporte calórico más negativo será el balance energético y más rápida la pérdida de peso. En la práctica clínica habitual estas dietas se indican en el contexto de un programa intensivo de pérdida de peso que incluya entre otros, monitorización clínica. Estas dietas son seguras y muy eficaces siempre y cuando se indiquen en candidatos bien seleccionados y bajo supervisión médica estrecha. Están contraindicadas en embarazadas y en niños en edad de crecimiento. Entre sus efectos secundarios se ha observado la caída de cabello, la sensación de frío y el adelgazamiento cutáneo. Como en otras dietas, la movilización de colesterol a partir de la lipólisis periférica puede conllevar a una mayor incidencia de litiasis biliar.

Estas dietas son más eficaces que las dietas de restricción calórica convencional a corto plazo, sin embargo, no parecen ofrecer ninguna ventaja en cuanto a eficacia a largo plazo según el metanálisis de Gilden y colaboradores (Gilden, 2006).

Toda intervención alimentaria en obesidad debe acompañarse de una serie de estrategias conductuales que faciliten el cumplimiento y permitan al paciente adherirse a la dieta a largo plazo. En este sentido, las aplicaciones para smartphones bien para recoger la ingesta o para hacer contaje de calorías, avisos con mensajes de motivación, cuantificación del progreso etc.; las consultas telefónicas o las sesiones grupales pueden ser una magnífica herramienta a la hora de modificar la conducta de estos pacientes (Garvey, 2016) (Heymsfield, 2017)

### 10.1.1. Tipos de dietas

Identificar la dieta más eficaz es importante a la hora de planificar la intervención, especialmente de cara al propio paciente, que con frecuencia muestra su interés por conocer qué dieta le va a reportar mejores resultados.

Además de la que podríamos denominar dieta hipocalórica equilibrada existen otras dietas en las que la restricción calórica afecta a la proporción en la que se consume un determinado macronutriente, no manteniéndose el reparto habitualmente recomendado para el paciente obeso (SEEDO, 2007). Ver Figura 6l

Así, de forma resumida, se han propuesto dietas bajas en carbohidratos (y ricas en grasas o ricas en proteínas), dietas bajas en grasas (y ricas en carbohidratos) y dietas hiperproteicas (y bajas en carbohidratos).

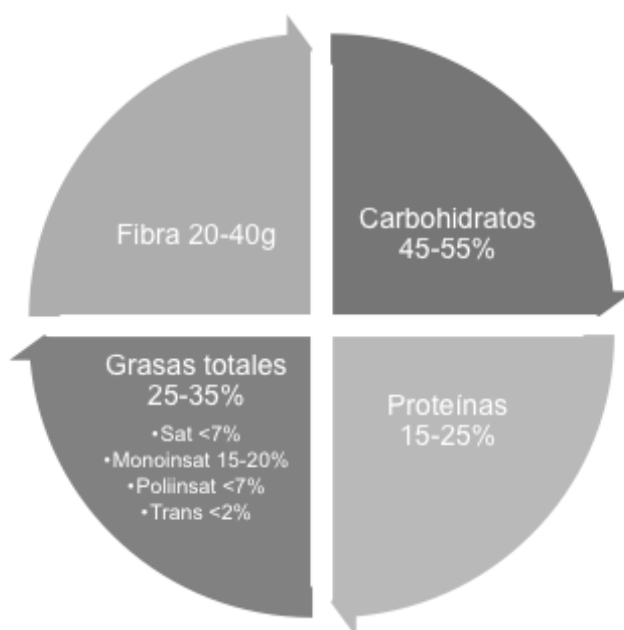


Figura 6l: Recomendación de distribución de macronutrientes en el sujeto obeso

Dado que son las grasas los macronutrientes que más energía aportan por gramo ingerido, las dietas bajas en grasas fueron las primeras en utilizarse en el tratamiento de la obesidad. De alguna manera, la grasa sufre un proceso de demonización y se le atribuye la responsabilidad del origen de la obesidad.

Frente a esta alternativa tradicional, aparecen poco después las dietas bajas en carbohidratos que generalmente son altas en grasas y en proteínas con respecto a las recomendaciones propuestas. Posteriormente, y basadas en el mayor poder saciante de las proteínas surgen las dietas hiperproteicas, que generalmente son también bajas en carbohidratos.

Sin embargo, en lo que respecta a la pérdida de peso a largo plazo los resultados de los estudios de revisión publicados hasta la fecha no parecen observar diferencias de eficacia a largo plazo entre unas y otras, siendo más relevante en la pérdida de peso, la restricción calórica que la modificación de macronutrientes (Sacks, 2009) (Garvey, 2016). Así una revisión sistemática y metanálisis recientemente publicada no se observaron diferencias entre dietas isocalóricas bajas en carbohidratos cuando se compararon con las dietas bajas en grasas (Jhonston, 2014).

En los últimos años se han publicado varios metanálisis en relación a la eficacia y efectos beneficiosos de los distintos tipos de dietas (Naude, 2014), (Tobias, 2015) (Schwingshackl, 2013). Cuando se ha evaluado la reducción de riesgo asociado a las dietas bajas en carbohidratos en lo que respecta a la reducción del riesgo cardiovascular frente a una dieta de características isoenergéticas pero equilibrada en el reparto de macronutrientes no se han encontrado diferencias significativas ni en lo referente al peso, ni en lo referente a la reducción del riesgo cardiovascular (Naude, 2014).

Asimismo cuando se comparan las dietas bajas en grasas con otras dietas altas en grasa, aquellas no resultan más eficaces en el largo plazo (Tobias, 2015). Tampoco sus efectos sobre el perfil lipídico permiten establecer la superioridad de una con respecto a la otra. De tal forma que se observan incrementos de HDL y disminución de LDL con las dietas ricas en grasas monoinsaturadas; elevaciones de colesterol total y LDL colesterol cuando las dietas son ricas en grasas y mayores ingestas de grasas saturadas y elevaciones de los triglicéridos en las dietas ricas en carbohidratos y bajas en grasas (Schwingshackl, 2013).

En el consenso FESNAD-SEEDO sobre las recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y tratamiento de la obesidad se propone la instauración de un déficit energético de 500-1000 kcal/d sin que las modificaciones en la proporción de carbohidratos y grasas influyan en la pérdida de peso a largo plazo (Garvey, 2016). Tampoco lo hacen las proteínas aunque se recomienda un aporte superior a 1,05g/kg/d para el mantenimiento de la masa magra (Gargallo-Fernández, 2012).

El término dieta mediterránea hace referencia al patrón alimentario que se da en las regiones de la cuenca Mediterránea en los que predomina el cultivo del olivo. La Dieta Mediterránea (DMed) se caracteriza por el marcado consumo de ácidos grasos monoinsaturados, principalmente a partir del aceite de oliva, de frutas, verduras, legumbres y cereales y por el consumo moderado de leche y derivados lácteos, generalmente en forma de queso y más bajo de productos cárnicos o pescados.

El estudio PREDIMED es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, llevado a cabo en España con pacientes de alto riesgo cardiovascular, diseñado con el objetivo de establecer los beneficios de la DMed (sin restricción calórica ni promoción de la actividad física) en la prevención de la enfermedad cardiovascular (Salas-Salvadó, 2011), (Estruch, 2013), (Martínez-González, 2015). En el estudio PREDIMED el IMC medio de los participantes fue de  $29,7-30 \pm 3,7-4 \text{ kg/m}^2$  según la rama de intervención, es decir, que la mayoría se encontraban entre el sobrepeso grado II y la obesidad grado I, con una circunferencia de cintura media de  $100 \pm 10 \text{ cm}$ . El análisis de sus resultados en 7447 sujetos mostró que la DMed suplementada con aceite de oliva y/o frutos secos reducía la incidencia de la enfermedad cardiovascular (Estruch, 2013) y diabetes (Salas-Salvadó, 2011) en pacientes de alto riesgo sin efectos adversos derivados de la dieta. Además, se observaron efectos beneficiosos sobre la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, perfil lipídico, inflamación, estrés oxidativo y aterosclerosis carotídea. A nivel nutricional, la DMed mostró interacciones con variantes genéticas implicadas en la obesidad como FTO, M4CR etc. (Martínez-González, 2015).

Los efectos beneficiosos sobre el síndrome metabólico atribuidos a los componentes de la DMed se recogen en la tabla 13I. (Abete, 2011)

Tabla 13I: Beneficios de la Dieta Mediterránea descritos sobre el síndrome metabólico			
Criterios diagnósticos del SM	Alimentos de la implicados	Componentes funcionales	Beneficios para la salud de su consumo habitual
Insulin-resistencia	Legumbres	Carbohidratos complejos, fibra soluble, magnesio y potasio	Disminuye glucemia postprandial Mejora el control glucémico
	Aceite de oliva	Componentes fenólicos, MUFA	Mejora la sensibilidad a la insulina
	Vino tinto	Antioxidantes, Resveratrol	Disminuye la absorción de glucosa e insulina y la acumulación de lípidos a nivel hepático
HDL colesterol bajo	Pescado azul	Omega-3, proteínas del pescado	Incremento modesto de los niveles de HDL-colesterol
	Aceite de oliva	MUFA	
Hiper-Trigliceridemia	Pescado azul, aceites de pescado, nueces	Omega-3	Estimulan la oxidación lipídica y disminuye los triglicéridos plasmáticos
Hipertensión	Pescado azul	Omega-3 y proteínas de pescado	Mejora los niveles de Leptina e insulina y minimiza la vasoconstricción arterial 2ª al aumento del tono simpático.
	Legumbres y frutas	Contenido en potasio	Aumenta la eliminación de sodio y disminuye el volumen plasmático
	Productos lácteos fermentados	Calcio, péptidos bioactivos	Inhiben a la enzima convertidora de angiotensina y controlan la dilatación arterial
Obesidad abdominal	Legumbres, frutas y vegetales	Carbohidratos de baja carga glucémica, fibras solubles e insolubles	Retrasan vaciamiento gástrico, aumentan la saciedad, la adherencia a la dieta, mejora la pérdida de peso
	Lácteos desnatados	Calcio	Mejora de la pérdida de peso
	Pescado azul	Omega-3	Modulan enzimas lipogénicas que disminuyen la acumulación de grasas.
<b>Notas:</b> DMed: Dieta Mediterránea; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados; SM: Síndrome Metabólico Adaptado de Abete, 2011			

En la guía de la Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos se establece una comparativa entre los distintos patrones alimentarios propuestos para el tratamiento de la obesidad (Garvey, 2016). Y, a pesar de que pueden observarse efectos positivos para cada una de las dietas propuestas, en lo referente al peso, ninguna de ellas (Bajo índice glucémico, Baja en carbohidratos, Baja en grasas, Moderada en proteínas y carbohidratos, Alta en proteínas, Alta en grasa y Dieta Mediterránea) ofrece un resultado de superioridad con respecto a las demás.

#### 10.1.2. Alimentos funcionales

Se consideran alimentos funcionales aquellos que han demostrado de forma satisfactoria a nivel científico que poseen la capacidad para ejercer efectos beneficiosos sobre una o más funciones del organismo que van más allá de los efectos nutricionales clásicos que se le atribuyen y de cuyo consumo se deriva una reducción del riesgo de desarrollar una determinada enfermedad así como una mejoría del estado de salud. Los alimentos enriquecidos representan los alimentos funcionales más importantes. Los alimentos funcionales han de ser consumidos en la misma proporción que se consumen el resto de los alimentos y en el contexto de una dieta sana y equilibrada.

El protagonismo que, en las últimas décadas está adquiriendo la obesidad ha promovido la búsqueda de nuevos ingredientes y su incorporación a otros alimentos con el objetivo de facilitar el control del peso corporal. Inicialmente, de manera similar a lo descrito para las dietas para la obesidad, la primera estrategia que se puso en marcha consistía en disminuir el aporte de grasas de un determinado alimento, dando lugar a la gama de productos “light”. Los productos “sin azúcar” surgieron poco después con un objetivo similar pero aplicado a los carbohidratos sencillos.

Lejos de estas medidas que podríamos denominar básicas, en las últimas décadas estamos asistiendo al desarrollo y posterior comercialización en muchos casos de alimentos e ingredientes funcionales que pretenden ir algo más allá (Martínez- Álvarez, 2006). (Tabla 14I)



<b>Tabla 14l: Ejemplos de alimentos/ ingredientes que podrían ser considerados funcionales en el campo de la regulación ponderal.</b>		
<b>Alimento/ ingrediente</b>	<b>Funciones</b>	<b>Cuantificación</b>
Alimentos ricos en fibra	Aumentan la saciedad	Registros de ingesta. Escala visual analógica de apetito/saciedad
Alimentos de bajo índice glucémico		
Triglicéridos de cadena media		
Ác. Grasos poliinsaturados		
Sustitutos de la grasa (inulina, fibras etc )	Reducir la ingesta de calorías de la dieta	Registro de ingesta, cuantificación de la grasa corporal
Edulcorantes no calóricos		
Ácido linoleico conjugado (CLA)	Reducen la grasa corporal	Peso corporal
Cafeína, capsaicina, té verde	Aumentar la termogénesis	Calorimetría indirecta
Triacilglicerol de cadena media		
Diacilglicerol	Reduce la hiperlipidemia post-prandial	Perfil lipídico
Chitosano	Disminución de la absorción de nutrientes	
<b>Notas:</b> Adaptado de Martínez-Álvarez, 2006 y Riccardi, 2005		

### 10.1.3. Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3

Los ácidos grasos esenciales fueron descubiertos por George y Mildred Burr en 1929 a través de experimentos con ratas alimentadas con dietas bajas en grasa cuya sintomatología mejoraba al añadir pequeñas cantidades de grasa que contenían ácido oleico, ácido linoleico y ácido esteárico. Posteriormente, Ralph Holman, discípulo de los anteriores, describió la deficiencia experimental de otro ácido graso, en este caso del ácido alfa-linolénico. El carácter esencial de los Omega-3 fue establecido en 1963 (Hansen, 1963).

Existen básicamente tres series de ácidos grasos esenciales: la serie de los Omega-9, cuyo principal representante es el ácido Oleico; la serie de los Omega-6, cuyo principal representante es el ácido Linoleico y la serie de los Omega-3, con el ácido alfa-linolénico.

Todos ellos necesitan ser sometidos a procesos enzimáticos de elongación y de desaturación que acontecen fundamentalmente a nivel del sistema retículo-endoplásmico. En el caso de los ácidos grasos Omega-3 es necesario existe un segundo paso a nivel de los peroxisomas.

El sistema enzimático que interviene en todos estos procesos es común a las tres familias. Resulta interesante destacar aquí el papel de la Delta-6-Desaturasa una enzima cuya actividad está regulada por varios factores entre ellos, la insulina. La afinidad de esta enzima por los Omega-3 es mayor que por los Omega-6. Sin embargo, el patrón alimentario actual, lejos de ese 1:1 de nuestros ancestros, está tan inclinado a favor de los Omega-6 que la transformación de los Omega-3 en sus derivados será de carácter marginal (Valenzuela, 2010). De hecho, mantener cierto equilibrio entre el consumo de Omega-6 y Omega-3 resulta fundamental para la salud (Gómez-Candela, 2011).

La mayor parte del Omega-3 ingerido a través de la dieta es oxidado con el objetivo de obtener energía. Sólo el 15% se transforma en ácido docohexaenoico (DHA), su producto final. Los tejidos en los que más DHA se acumula son la retina, los testículos y el cerebro. El EPA es un metabolito intermedio que se genera en muy pequeñas cantidades puesto que el objetivo final de todo el proceso enzimático es el DHA. La mayoría de las funciones de EPA se observan cuando se ingiere directamente en forma de EPA.

Entre las funciones de DHA cabe destacar su papel en la fluidez y permeabilidad de las membranas, propiedad que resulta fundamental para la incorporación y activación de canales, receptores o transducción de señales etc. Así, a grandes rasgos, a nivel de la retina el DHA se acumula para permitir la transformación del estímulo luminoso en una señal eléctrica. A nivel neuronal desempeña un importante papel en el proceso de neurogénesis y a nivel espermático podría estar implicado en la capacitación espermática. Con respecto al EPA, los estudios epidemiológicos sostienen sus efectos sobre el perfil lipídico, vasodilatador y antitrombótico, de ahí que se haya relacionado directamente con las enfermedades cardiovasculares.

#### 10.1.3.1. Fármaco-dinámica y metabolismo de los ácidos grasos Omega-3

El pescado azul es la principal fuente de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3, aportando EPA, DHA y en menor medida ácido docosapentanoico (DPA). También podemos obtenerlos a partir de la ingesta de nueces, semillas o sus aceites, es el Omega-3 derivados de las plantas, que fundamentalmente está en forma de ácido alfa-linolénico (ALA), ácido graso esencial.

La “rentabilidad” de ALA para generar endógenamente EPA y DHA es bastante limitada en humanos: 0,2-8% para EPA y 0-4% para DHA (<sup>2</sup>Mozaffarian, 2011).

Tras ser ingeridos y digeridos como grasas, son absorbidos en el tracto gastrointestinal y son transportados al hígado como triglicéridos formando parte de los quilomicrones. Desde el hígado son liberados a la circulación general como triglicéridos formando parte de las partículas de LDL-colesterol, HDL-colesterol y fosfolípidos plasmáticos. Una pequeña cantidad circula en forma de ácidos grasos libres, en su mayoría, unidos a albúmina y su vida media en plasma es de 1 a 3 días (Masson, 2007)

Posteriormente, se incorporan a los fosfolípidos de membrana de todas las células del organismo, particularmente a nivel cerebral y cardíaco actuando como precursores de la síntesis de Eicosanoides (Mozaffarian, 2016). Los Eicosanoides desempeñan importantes funciones destinadas a mantener la homeostasis, y de forma más particular en la inflamación. De tal forma que los Eicosanoides que se derivan de los Omega-3 se caracterizan por su perfil antiinflamatorio, frente a los derivados de los Omega-6 con un perfil pro-inflamatorio (Lorente-Cebrian, 2013). No obstante, este papel pro-inflamatorio de los ácidos grasos Omega-6 cada vez está más cuestionado (Fritsche, 2016) a la luz de la reciente publicación de un metanálisis y revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en la que no se demuestra que el ácido linoleico de la dieta se asocie a un incremento de los parámetros inflamatorios en humanos (Jhonson, 2012)

La cuantificación a nivel de los fosfolípidos de membrana refleja el consumo mantenido durante meses de Omega-3 (Masson, 2007). La proporción de éstos (fundamentalmente DHA) en los fosfolípidos de membrana celular influye en la

fluidez de la misma y por tanto, en su capacidad para alojar enzimas, receptores y canales que permiten una mejor adaptación a las circunstancias tanto fisiológicas como patológicas (Gómez-Candela, 2011). En concreto, los efectos cardioprotectores, fundamentalmente anti arrítmicos como veremos más adelante, parecen estar relacionados con la incorporación de los Omega-3 a la membrana de las células cardiacas (Masson, 2007).

#### 10.1.3.2. Recomendaciones de consumo de los ácidos grasos Omega-3

Las recomendaciones de consumo han sido objeto de una revisión sistemática reciente (Aranceta, 2012). En la tabla 15I se exponen las recomendaciones establecidas de consumo por las organizaciones consideradas más relevantes (WHO, 2003) (FAO/WHO, 2008), (AHA, 2009) (ADA, 2008) (EFSA, 2010), (SENC 2011). Como puede observarse en la tabla, muchos organismos aún no se han posicionado respecto al consumo total de Omega-3.

<b>Tabla 15I: Recomendaciones de consumo de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 según distintos organismos</b>				
<b>Región</b>	<b>Organismo</b>	<b>Total PUFA</b>	<b>Total Omega-3</b>	<b>EPA+DHA</b>
<b>Internacional</b>	FAO/WHO 2008	6-11% VCT	0,5-2% VCT	0,250-2g/d
	WHO 2003	6-10% VCT	1-2% VCT	400-1000mg/d
<b>Norte América</b>	AHA 2009	5-10%VCT	--	Prevención Primaria: 500mg/d Secundaria 1g/d
	ADA 2007	--	--	500mg/d EPA+DHA
<b>Europa</b>	EFSA 2010	--	--	250 mg
	SENC 2011		1-2%	500-1000mg/d 200mg/DHA
<b>Notas</b> ADA: Sociedad Americana De Diabetes; AHA: Sociedad Americana de Cardiología; EFSA: Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria; FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; VCT: Valor calórico total de la dieta; WHO: Organización Mundial de la Salud. Adaptada de Aranceta, 2012				

#### 10.1.3.3. Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3

El interés por los Omega-3 de las últimas décadas surge a partir de los resultados de los estudios ecológicos realizados en población Inuit en Groenlandia que mostraron una muy baja incidencia de enfermedades cardiovasculares (Bang, 1976). Posteriormente, este hallazgo se relacionó con el mayor consumo de pescado azul que caracteriza a esta población y finalmente, se pudo atribuir este efecto a los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 presentes en el pescado azul.

A raíz de este descubrimiento, se han llevado a cabo estudios de experimentación animal, estudios observacionales así como ensayos clínicos aleatorizados en humanos en los que se evalúan los beneficios de los ácidos grasos Omega-3 procedentes del pescado así como de sus componentes activos: ácido Eicosapentanoico (EPA) y Docosahexanoico (DHA).

En el caso del ácido alfa linolénico (ALA) la mayoría de los estudios no han corroborado que tenga los efectos beneficiosos de EPA y DHA (Lorente-Cebrian, 2013)

#### ***Efectos sobre la enfermedad cardiovascular de los Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3***

Los efectos cardiovasculares derivados del consumo de ácidos grasos poliinsaturados han sido objeto de análisis en estudios in vitro, en animales de experimentación, ensayos clínicos aleatorizados, etc. Y, aunque a partir de ellos se ha avanzado mucho en el conocimiento de estas grasas, la realidad es que aún no se ha encontrado la respuesta a algunas preguntas como: el mecanismo fisiológico último que subyace a los efectos beneficios observados, la magnitud de la dosis respuesta o la posible heterogeneidad en diferentes colectivos poblacionales.

En la Figura 71 se recogen los principales efectos cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3

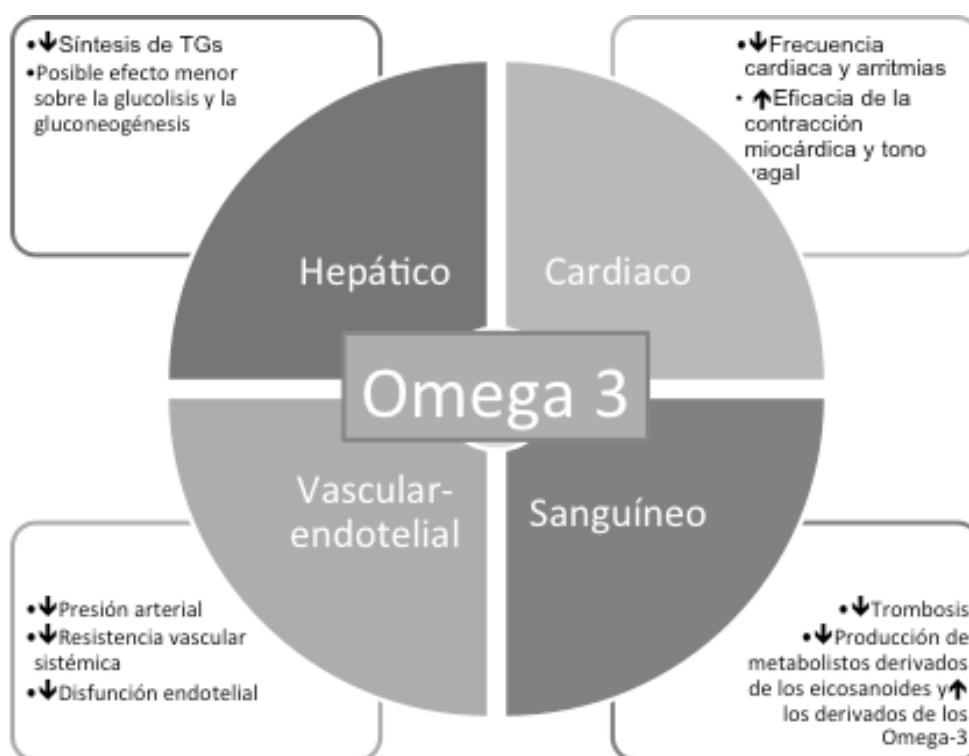


Figura 7I: Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (Mozaffarian, 2011)

Algunos de los efectos cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 aparecen de forma lineal con el consumo medio recomendado como ocurre con la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Otros efectos sólo se observan a partir de ciertos niveles de ingesta, generalmente en dosis de suplementación como ocurre con la disminución del riesgo de trombosis y, finalmente, hay efectos beneficiosos cuya relación con la dosis no está aún establecida (<sup>2</sup>Mozaffarian, 2011).

Así, a ingestas habituales predominan los efectos anti-arrítmicos y ello se correlaciona con la disminución de la muerte súbita cardíaca; por el contrario, los efectos sobre los triglicéridos plasmáticos requieren meses de ingesta mantenida para observarlos.

No obstante, la evidencia es tan sólida que la Sociedad Americana para el Corazón (AHA) recomienda el consumo regular de pescados azules (2 veces en semana) para reducir el riesgo cardiovascular (Lichtenstein, 2006).

En una revisión sistemática y metanálisis recientemente publicada que incluyó 21 ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos de los ácidos grasos

omega 3 y el riesgo cardiovascular en pacientes de altos riesgo cardiovascular se observó una reducción de la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular del 10%, de muerte cardíaca del 9%, de eventos coronarios del 18% y de la mortalidad total del 5% (Delgado-Lista, 2012)

***Efectos beneficiosos de los Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 sobre otros factores de riesgo cardiovascular.***

Se han publicado multitud de metanálisis sobre los beneficios de la suplementación con Omega-3 en otras enfermedades consideradas factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Entre ellos destacan los siguientes: hipertrigliceridemia establecida (Mozaffarian, 2011) (López-Huertas, 2012) o límite (Leslie, 2015); Hipercolesterolemia (partículas LDL densas y pequeñas) y HDL bajos (Bernestein, 2012); Hipertensión arterial (Cabo, 2013), (Miller, 2014), Esteatosis hepática no alcohólica (Parker, 2012), (He, 2016).

En el caso de la insulin-resistencia y/o diabetes, sin embargo, no ha podido demostrarse de forma consistente un efecto beneficioso de los ácidos grasos Omega-3 (Akinkuolie, 2011), (Wu, 2012).

Tampoco para el control del peso (Martínez-Victoria, 2012), aunque en una revisión sistemática recientemente publicada se observó una disminución del índice de la cintura (Zhang, 2017). En el caso del sobrepeso y la obesidad, los mecanismos por los cuales los ácidos grasos Omega-3 podrían ejercer sus efectos beneficiosos guardan relación con la reducción del apetito, la promoción de la oxidación de ácidos grasos en los tejidos así como reduciendo el depósito de grasa. También se le atribuyen efectos sobre la masa magra, favoreciendo el incremento de la misma (Buckley, 2010)

***Efectos antiinflamatorios de los Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3***

La capacidad de los Omega-3 para modular la respuesta inflamatoria ha sido objeto de estudio en numerosos estudio tanto en animales de experimentación como en humanos basados en el papel de DHA y EPA como precursores de Eicosanoides específicos.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos que sostienen este efecto antiinflamatorio guarda relación con la menor síntesis de Eicosanoides

derivados del Ácido Araquidónico que acompaña a la mayor presencia de Omega-3 cuando éste se suplementa. Así, la suplementación con Omega-3 en humanos conlleva una menor producción de prostaglandinas E2, Tromboxanos B2, Leucotrienos B4 y E2 (por desplazamiento de los Omega-6 de su unión con la enzima Delta-6-Desaturasa) y una mayor producción de Leucotrienos B5, E5 y prostaglandina E3 (Calder, 2006). Otros efectos no dependientes de la ratio de Eicosanoides derivados de los Omega-6 y Omega-3 que podrían estar implicados incluyen: regulación a la baja de la síntesis de especies reactivas de oxígeno (superóxido y peróxido de hidrógeno), citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6), PCR, moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y factores quimiotáctico de leucocitos (Ferruci, 2006).

En un metanálisis de ensayos clínicos dirigidos a evaluar el papel de los Omega-3 sobre los marcadores inflamatorios en pacientes tanto sanos como enfermos (enfermedad cardiovascular y otras enfermedades agudas o crónicas) se corroboró el papel antiinflamatorio de la suplementación con Omega-3 en enfermedades agudas o crónicas, incluidas la pancreatitis, la enfermedad renal crónica o la sepsis (Rangel-Huerta, 2012). También se ha observado su efecto sobre la sintomatología de enfermedades crónicas autoinmunes como la Artritis Reumatoide en cuya base existe un contexto de carácter inflamatorio (Miles, 2012).

### ***Efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre la depresión***

La depresión mayor se caracteriza por un estado de ánimo depresivo, con una marcada disminución del interés y del placer por cualquier actividad que se mantiene por un periodo superior a dos semanas junto con la presencia de otros síntomas como que afectan a su normal funcionamiento y comportamiento.

La incidencia y prevalencia de la depresión, como la obesidad, están adquiriendo una tendencia creciente en los últimos años, y como aquella, también es difícil de tratar y presenta un alto índice de recurrencia.

Un tratamiento potencial emergente para esta enfermedad está representado por los ácidos grasos Omega-3. La base fisiopatológica para este tratamiento guarda relación con el hecho de que la depresión comparte determinadas características con la enfermedad cardiovascular como el incremento de



citoquinas proinflamatorias, la disfunción endotelial y la elevación de la homocisteína plasmática, entre otras (Grosso, 2014).

Estudios preliminares mostraron cierta correlación entre el consumo de Omega-3 y alimentos enriquecidos con Omega-3 y los síntomas depresivos. Asimismo, se observaron niveles más bajos de Omega-3 en los pacientes con el diagnóstico de depresión mayor.

Todo ello motivó la realización de ensayos clínicos con suplementación con Omega-3 con resultados controvertidos.

Recientemente se han publicado varios metanálisis y revisiones sistemáticas en los que se concluye que actualmente no se dispone de suficiente evidencia para la indicación del tratamiento con Omega-3 para la depresión Mayor (Bloch, 2012) (Appleton, 2015) (Appleton, 2016).

#### 10.1.3.4. Seguridad

Otro aspecto de los Omega-3 que ha sido objeto de estudio guarda relación con los contaminantes presentes en los pescados y que podrían ocasionar algún daño tras su consumo como es el caso del metilmercurio, las dioxinas o los bifenilos policlorados. En la mayoría de los pescados los niveles de mercurio son relativamente bajos, en algunos como el atún blanco el contenido es moderado (0,36µg/g) y pueden llegar a contener niveles altos de mercurio (1 µg/g) otras especies como el tizón, pez espada o el tiburón (<sup>2</sup>Mozaffarian, 2011). La FDA desaconseja el consumo de estos pescados en niños y embarazadas.

#### 10.2. Actividad física

Aunque menos potente que la restricción calórica en la promoción de la pérdida de peso, el incremento del gasto energético a través de la actividad física y/o realización de ejercicio físico constituye un componente fundamental, de la mano de un patrón alimentario estructurado, en la prevención primaria de la enfermedad, en la pérdida de peso y en el mantenimiento del peso perdido (SEEDO, 2007), (American College of Sports Medicine, 2011), (SEEDO, 2015) (Garvey, 2016).

De hecho, son numerosos los estudios que muestran una asociación entre los mayores niveles de actividad física y la menor incidencia de enfermedades

crónica y/o control del peso, por el contrario, sedentarismo ha sido señalado como uno de los factores implicados en la tendencia epidémica de la obesidad (American College of Sports Medicine, 2011).

El ejercicio constituye una estrategia efectiva en la pérdida de peso, incluso en aquellos con una predisposición genética. En pacientes obesos portadores de alguna de las variantes del gen FTO, la realización de ejercicio atenúa el riesgo de desarrollar obesidad que determina dicha variante según el metanálisis de Kilpeläinen (Kilpeläinen, 2011)

Se reconocen efectos beneficiosos del ejercicio físico desde los 140 minutos semanales de ejercicio moderado, aunque en sujetos con sobrepeso y obesidad sería recomendable aumentarlos progresivamente hasta llegar a los 200-300 minutos de ejercicio físico semanal (American College of Sports Medicine, 2011) (Jensen, 2013) (Heymsfield, 2017). El tipo de ejercicio que se recomienda es fundamentalmente aeróbico pues con ello se observa una reducción eficaz de la adiposidad visceral (Ismail, 2012) (Garvey, 2016). Añadir al programa de ejercicio físico pautas de ejercicio de resistencia se consigue un efecto adicional: preservar la masa magra y evitar la pérdida de masa magra que suele observarse tras las intervenciones de restricción calórica (Garvey, 2016).

Las recomendaciones de la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASO) van en dos direcciones: a) Prevención primaria: para que aquellos sujetos en situación de sobrepeso no evolucionen a obesidad, incluye entre 45 y 60 minutos de actividad física diaria; y b) Prevención secundaria: para aquellos sujetos que logran la pérdida de peso, con el objetivo de evitar la reganancia, en cuyo caso, la recomendación es de 60-90 minutos diarios (Saris, 2003).

Los efectos beneficiosos del ejercicio no sólo están en la línea del control/pérdida y mantenimiento del peso perdido, también mejora el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y la glucemia, la presión arterial, mantiene la integridad de la densidad mineral ósea, previene las enfermedades cardiovasculares etc. (SEEDO, 2007), (Bray, 2017).

La prescripción de ejercicio debería ser siempre individualizada y adaptadas a las circunstancias de cada sujeto y previa evaluación de los factores de riesgo cardiovascular y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular (Garvey, 2016). Al igual que con la dieta, toda intervención destinada a promover la actividad física ha de ir acompañada de un soporte conductual para que el paciente logre adherirse y mantenerla en el largo plazo (Garvey, 2016) (Heymsfield, 2017)

### 10.3. Tratamiento farmacológico de la obesidad

El tratamiento farmacológico de la obesidad está indicado, junto con el plan de intervención dietética, actividad física y cambios de hábitos de vida en pacientes en los que es preciso conseguir una pérdida de peso a largo plazo. El tratamiento farmacológico no debería prescribirse como estrategia terapéutica única o aislada (SEEDO, 2007), (Jensen, 2014), (Garvey, 2016).

La SEEDO recomienda el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  y con en caso de  $IMC 27-29,9 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidad mayor o cuando no se han conseguido los objetivos de peso con el tratamiento higiénico-dietético (SEEDO, 2007) (SEEDO, 2015).

El tratamiento farmacológico de la obesidad debe plantearse a largo plazo y requiere de una individualización basada en la comorbilidad del paciente, no existiendo en este momento un algoritmo jerárquico con líneas de tratamiento concreta (Garvey, 2016).

Los objetivos del tratamiento son la pérdida de masa magra y la mejoría de las comorbilidades y factores de riesgo asociados, y, como ocurría con el plan alimentario, de actividad física y conductual, deben ser realistas. Así, en la mayoría de los estudios con fármacos para la obesidad se considera: buena respuesta si se produce una pérdida del 10-15% del peso y respuesta excelente en caso de pérdidas del 15%.

Por otra parte, es importante trasladar al paciente que el tratamiento farmacológico no es curativo, que una vez que se alcance el objetivo de pérdida de peso, éste se mantendrá estable y en caso de suspender el tratamiento lo esperable es que se recupere parte del peso.

Actualmente disponemos de varios fármacos para la obesidad con mecanismos de acción distintos.

### ***Orlistat o Tetrahidrolipstatin***

Orlistat es un inhibidor potente, específico e irreversible de las lipasas pancreática y gástrica. Ello determina que las grasas no puedan ser hidrolizadas, hecho que compromete su absorción posterior en la luz intestinal y que conlleva que, finalmente, sean eliminadas vía fecal (Heck, 2000).

Esta malabsorción de grasas, en el contexto de un plan alimentario dirigido a la pérdida de peso que incluya la restricción calórica, contribuye activamente a esa situación de balance energético negativo.

Es importante resaltar que este fármaco no se absorbe, de ahí la escasez de efectos secundarios a nivel sistémico. Su excreción es prácticamente completa vía fecal.

Orlistat (120mg) tomado una hora después de las tres comidas principales conlleva una reducción de la absorción intestinal de grasas del 30% aproximadamente, lo que se traduce en una pérdida media de peso a un año de 3,4kg comparada con placebo según los resultados de dos metanálisis recientes (LeBlanc, 2011) (Janovsky, 2014).

Sus efectos secundarios guardan relación con la malabsorción secundaria de grasas: esteatorrea, deposiciones explosivas, incontinencia. Orlistat obliga a monitorizar las vitaminas liposolubles y no debe utilizarse en pacientes con riesgo elevado de insuficiencia renal en tanto que se asocia a mayor incidencia de litiasis renal por oxalato (Heck, 2000) (Garvey, 2016)

El estudio XENDOS (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 años de duración, con 3305 sujetos obesos ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) normoglucémicos o intolerantes a la glucemia. Tras cuatro años de tratamiento, en el grupo tratado con Orlistat 120 mg 3 veces al día se redujo un 37,3% el riesgo de desarrollar diabetes en los pacientes con prediabetes comparado con placebo. La pérdida de peso media en el grupo de la intervención fue de 5,7kg (Torgerson, 2004). Estos datos se han confirmado en un metanálisis posterior (Peirson, 2014). Orlistat podría tener asimismo efectos sobre el perfil lipídico y la presión arterial independientes de la pérdida de peso (LeBlanc, 2011).

### ***Otros fármacos para la obesidad de reciente aprobación***

En los últimos años la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado dos nuevos fármacos para la obesidad (SEEDO, 2015).

#### **✓ *Liraglutida***

Liraglutida es un análogo de GLP-1 (Glucagon like peptide-1).

GLP-1 se produce en las células L del intestino delgado (Íleon terminal). Este péptido, de vida media corta (2-3 minutos), estimula la secreción de insulina e inhibe la liberación de glucagón en respuesta a la glucosa. Liraglutida tiene un 97% de homología con GLP-1, pero su vida media es de hasta 13h.

Está aprobada para el tratamiento de la diabetes asociada a la obesidad, observándose mejoría del control glucémico, de la presión arterial y pérdida de peso. De hecho, una revisión sistemática de Cochrane Database sobre la eficacia de Liraglutida en el control de la diabetes observó que Liraglutida era eficaz en la pérdida de peso de forma independiente al desarrollo de náuseas (Shyagandan, 2011). Se administra una vez al día, a nivel subcutáneo, siendo la dosis inicial de 0,6 mg/d. La mayoría de los estudios están hechos con dosis de 1,8 mg/d.

Recientemente se ha ampliado la indicación a pacientes obesos sin diabetes con alguna otra comorbilidad (hipertensión arterial, dislipidemia). Así, Liraglutida ha demostrado ser eficaz en la inducción de pérdida de peso en estos pacientes, pudiendo resultar de especial interés en caso de coexistencia con síndrome de ovario poliquístico (Clements, 2015). La dosis para la inducción de la pérdida de peso es mayor (3mg/d) que la dosis habitualmente empleada para el tratamiento de la diabetes asociada a la obesidad (1,8mg/d).

Mehta y colaboradores llevaron a cabo una revisión crítica sobre la indicación de Liraglutida para la pérdida de peso. Incluyeron un total de 5 estudios controlados con placebo en los que, a la intervención dietética y de promoción de la actividad física se añadía Liraglutida o placebo. Se observó una pérdida de peso consistente a favor de Liraglutida en comparación con placebo. Los datos comparativos sugieren que podría ser más eficaz en la pérdida de peso que Orlistat con el añadido de que Liraglutida es eficaz en el tratamiento de la diabetes (Clements, 2015), (Khera, 2016), (Mehta, 2017).

Entre sus efectos secundarios cabe destacar las náuseas y los vómitos que pueden llegar a ser moderados en las primeras semanas pero que suelen remitir de forma progresiva conforme avanza el tratamiento. También se ha descrito un ligero incremento de la frecuencia cardíaca para la dosis de 3mg/d (Garvey, 2016). Este fármaco, por lo novedoso, tiene pocos estudios de seguridad a largo plazo. En un estudio de dos años de intervención en pacientes diabéticos (independientemente de la duración de la enfermedad) en obesos y normopeso. Liraglutide fue seguro, bien tolerado y eficaz en el control glucémico, en la pérdida de peso y se asoció a efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y la presión arterial (Ponzani, 2013)

#### ✓ ***Naltrexona/Bupropion (N/B)***

Naltrexona es un agonista opioide que ya se usaba para el tratamiento de la intoxicación aguda por opioides y Bupropion un antidepresivo inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina que se había utilizado, además de para la depresión, para la deshabituación tabáquica.

Estos dos fármacos ejercen efectos complementarios a nivel de sistema nervioso central, reduciendo la ingesta oral mediante la activación de las señales anorexígenas, amortiguando las señales de recompensa, reduciendo la ingesta compulsiva y el placer por la comida (Garvey, 2016).

El efecto secundario más frecuente es la náusea que suele aparecer al inicio del tratamiento y desaparecer de forma progresiva, siendo muy infrecuente que ello obligue a retirar el tratamiento. Otros efectos que podemos encontrar son la cefalea, los vómitos, sensación de mareo etc. Está contraindicado en pacientes con epilepsia o antecedentes de trastorno convulsivo porque puede descender el umbral para desencadenar una crisis.

Es importante indicar al paciente que tomar esta combinación de fármacos junto con una dieta rica en grasa puede aumentar la biodisponibilidad sistémica del mismo (Garvey, 2016)

Su seguridad y eficacia se han evaluado en 4 ensayos clínicos: COR-I (Greenway, 2010), COR-II (Apovian, 2013), COR-BMOD (Wadden, 2011) y COR-DM (Hollander, 2013) y en revisiones sistemáticas (Caixás, 2014).

El estudio COR-1 se llevó a cabo en pacientes con obesidad (IMC 30-45kg/m<sup>2</sup>) o sobrepeso grado II con dislipemia o hipertensión arterial. Se probaron

compararon entre sí dos dosis de naltrexona (16 o 32mg/d) + bupropion (360mg/d) frente placebo durante 56 semanas. Se observó una pérdida de peso mayor para el tratamiento con N/B frente a placebo (-1.3%) y de la dosis de 32mg (-6,1%) frente a la de 16 mg de N/B (-5%) (Greenway, 2010). En el COR-II se comparó la dosis de N/B 32mg/360mg frente a placebo durante 56 semanas obteniendo resultados en la misma línea pero con mayor pérdida de peso y con una mayor proporción de sujetos con pérdidas >5% del peso corporal (Apovian, 2013). El estudio COR-BMOD evaluaba la eficacia de N/B 32/360 mg en el tratamiento de la obesidad cuando se combinaba con una intervención dirigida a modificar la conducta y los hábitos de vida obteniendo resultados similares (Wadden, 2011). Por último, el COR-DM que evaluaba la eficacia en pacientes con diabetes tratamiento dietético o con antidiabéticos orales y en el que se observó la eficacia de N/B 32/360mg en estos pacientes con el valor añadido de que también mejoraba el perfil lipídico, glucémico y la presión arterial (Hollander, 2013).

Caixás y colaboradores realizan una revisión sistemática sobre la eficacia de N/B y concluye que este fármaco se asocia a una pérdida de peso 4,5% superior a placebo, similar a lo encontrado para otros fármacos para la obesidad, con efectos secundarios similares aunque aún se carece de información sobre los efectos cardiovasculares (Caixas, 2014).

Tras varios años sin otro tratamiento específico para la obesidad que Orlistat, se consolidan otros fármacos como Liraglutida o la combinación naltrexona/Bupropion y probablemente, en los próximos años asistiremos a la aparición de nuevos fármacos con nuevas dianas terapéuticas.

Todos los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la obesidad están contraindicados en las embarazadas y, en mujeres fértiles, es obligatorio poner en marcha medidas contraceptivas (Garvey, 2016)

#### 10.4. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: Cirugía Bariátrica.

Se dispone de suficiente evidencia para afirmar que la cirugía bariátrica representa un tratamiento eficaz para la obesidad (SEEDO, 2007), (Jensen, 2014), (Garvey, 2016)

Actualmente, la indicación de cirugía bariátrica en la gran mayoría de guías de práctica clínica se hace en presencia de IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$  y en casos de IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$  con importante comorbilidad asociada que se espera mejore con la pérdida de peso que no ha sido posible con los tratamientos convencionales (SEEDO, 2007), (Jensen, 2014), (Fried, 2014), (Garvey, 2016). (Tabla 16I)

**Tabla 16I: Criterios de selección del paciente candidato a cirugía bariátrica (CB)**

<b>Criterio</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Edad comprendida entre 18-55 años</b>	La guía Europea interdisciplinar de CB propone 18-60 años.
<b>IMC <math>\geq 40\text{kg/m}^2</math></b>	El criterio de IMC puede ser actual o puede ser el máximo alcanzado recientemente.
<b>IMC <math>\geq 35\text{kg/m}^2</math> + Comorbilidades</b>	La pérdida de peso en el contexto de un programa de pérdida de peso no contraindica la cirugía.
<b>Obesidad establecida por un periodo <math>\geq 5</math> años</b>	--
<b>Fracaso retirado de tratamientos no quirúrgicos debidamente supervisados</b>	--
<b>Ausencia de trastornos endocrinos que causen obesidad</b>	Sdme. Cushing, Acromegalia etc.
<b>Estabilidad psicológica</b>	Ausencia de adicción a tóxicos, ausencia de trastornos psiquiátricos mayores, retraso mental, trastornos de la conducta alimentaria
<b>Capacidad para comprender el mecanismo de acción de la cirugía, los objetivos así como la variabilidad de los resultados</b>	El paciente debe entender que no se busca un peso ideal sino disminuir la morbi-mortalidad asociada a su obesidad.
<b>Consentimiento informado</b>	--
<b>Evitar embarazo durante el primer año post cirugía</b>	--

**Notas**

Adaptado de SEEDO 2007, Garvey 2016, Fried 2014



La pérdida de peso tras 2-3 años de la cirugía bariátrica del 20-35% dependiendo del procedimiento. Pasados 10 años este porcentaje suele quedarse en torno al 16% como consecuencia de cierto grado de reganancia ponderal (7% aproximadamente) (Jensen, 2014) (Garvey, 2016).

Las principales técnicas quirúrgicas se presentan en la tabla 17I. Se clasifican en función del mecanismo que lidera la pérdida de peso.

<b>Tabla 17I: Principales técnicas quirúrgicas para la obesidad</b>	
<b>Técnicas Restrictivas</b>	Gastroplastia: vertical anillada, en banda Banda gástrica ajustable Gastrectomía tubular, manga gástrica, Sleeve gástrico
<b>Técnicas Malabsortivas</b>	By-pass yeyuno-ileal
<b>Técnicas Mixtas</b>	Bypass gástrico Derivación bilio-pancreática: Scopinaro, Larrad Cruce duodenal
<b>Cirugía metabólica</b>	Bypass duodeno-yeyunal, transposición ileal

Cada una de estas técnicas tiene una serie de ventajas e inconvenientes, complicaciones específicas y resultados variables, aunque generalmente superiores para las técnicas mixtas y malabsortivas que para las puramente restrictivas.

Todo paciente candidato a cirugía bariátrica ha de cumplir un programa de intervención global que incluya la intervención dietética, de actividad física, conductual etc antes, durante y después de la cirugía y que deberá mantener de por vida.

La necesidad de monitorización reglada, supervisión de complicaciones post-cirugía, así como las propias de la obesidad etc. justifica la idoneidad de la existencia de las Unidades Médico-Quirúrgicas. Estas unidades multidisciplinares han de estar integradas por profesionales directamente implicados en el manejo de estos pacientes (SEEDO, 2015)



## Justificación y Objetivos

---



## JUSTIFICACIÓN

La tendencia epidémica que la obesidad está adquiriendo a nivel global (y en nuestro medio) y la importancia que la alimentación y los hábitos nutricionales tienen en la etiopatogenia de la obesidad y sus comorbilidades clásicas constituyen las razones fundamentales de que nuestro Grupo de Investigación centrara su atención en el paciente obeso.

El marcado componente asistencial, clínico e investigador de nuestro Grupo de Investigación fue el motor de búsqueda de las posibles dianas fisiopatológicas en el contexto del sujeto obeso sobre las cuales intervenir.

Finalmente, elegimos como diana terapéutica el componente de inflamación sistémica crónica de bajo grado secundario a la lipotoxicidad que caracteriza a estos pacientes.

El interés mostrado por nuestro grupo en torno a los alimentos funcionales dio lugar a un proceso de búsqueda de posibles alimentos novedosos que pudieran actuar sobre la diana terapéutica elegida.

La existencia de una patente de nuestra universidad, La Universidad Autónoma de Madrid, de un concentrado de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3, rico en DHA y EPA obtenido a partir de pescado mediante un proceso complejo, alta calidad y apto para el consumo humano captó la atención de nuestro grupo de Investigación.

El reconocido poder antiinflamatorio de los ácidos grasos Omega-3 junto con el también conocido hecho de que nuestra población hace un consumo inferior a lo recomendado de estos ácidos grasos nos sirvieron de faro para llegar a nuestra idea de intervención.

Tras una búsqueda bibliográfica, comprobamos que, en la mayoría de los estudios de suplementación con Omega-3 se utilizaban dosis en rango farmacológico y no en rango de alimento funcional. Además, en la mayoría de los casos se administraba en forma de cápsulas de aceite de pescado y en algunos casos en forma de alimentos enriquecidos: yogures, cereales, leche de

soja o productos grasos untables pero no encontramos ningún grupo que hubiese utilizado el aceite de oliva virgen extra como vehículo para aportar los Omega-3 (Munro, 2013) (Martínez-Victoria, 2012), (Rangel-Huerta, 2012) (Tur, 2012) (López-Huertas, 2012)

En un país de la Cuenca Mediterránea, nos parecía fundamental que el producto vehiculizado fuese un producto de consumo diario, de propiedades tan saludables y cuyo consumo en crudo estuviese tan arraigado en nuestras costumbres gastronómicas.

Nuestra hipótesis de partida sobre el producto funcional a utilizar podría desglosarse en dos apartados:

- ✓ De un lado, a través de una cantidad pequeña de aceite de oliva virgen extra aportaríamos la cantidad de ácidos grasos Omega-3 que les faltaría a nuestros voluntarios para alcanzar los requerimientos reconocidos por las sociedades internacionales competentes en la materia.
  - El aportarlos como concentrado de EPA y DHA y no como omega 3 aumentaba la disponibilidad de éstos ya que no necesitan de ninguna transformación enzimática, que por el contrario sí que lo es cuando aportamos directamente omega 3 y en la que, como hemos visto, compiten todos los ácidos grasos esenciales y en la que pueden intervenir factores como la insulina que en estos sujetos podría estar basalmente alterada.
- ✓ Por otro, alcanzar los requerimientos diarios de Omega-3 en sujetos con una enfermedad caracterizada por componente inflamatorio sistémico crónico de bajo grado podría constituir una forma de minimizar o modular el proceso inflamatorio y con ello alterar el curso clínico de la enfermedad.

Haciéndonos eco de las principales guías de práctica clínica vigentes a nivel nacional (SEEDO, 2007) e internacional (Jensen, 2015), (Garvey, 2016) la intervención diseñada tendría que acompañarse de un programa nutricional

dirigido, de la promoción de la actividad física y de los cambios en los hábitos de vida.





## OBJETIVOS

Los objetivos del presente ensayo clínico piloto se pueden presentar como principal y secundarios.

### 1. Objetivo principal

Evaluar las propiedades antiinflamatorias de la suplementación durante 8 semanas con ácidos grasos Omega-3 DHA y EPA a través de un alimento funcional compuesto por aceite de oliva virgen extra y un concentrado de aceite de pescado de alta calidad en el contexto de un programa integral de pérdida de peso para sujetos con obesidad y/o síndrome metabólico habiendo considerado la obesidad como modelo de enfermedad inflamatoria sistémica, crónica y de bajo grado.

### 2. Objetivos secundarios

- Establecer los posibles efectos beneficiosos que podrían derivarse de la suplementación durante 8 semanas con ácidos grasos Omega-3 DHA y EPA a través de un alimento funcional compuesto por aceite de oliva virgen extra y un concentrado de aceite de pescado de alta calidad en el contexto de un programa de pérdida de peso, habiendo considerado la obesidad un factor de riesgo para desarrollar otras enfermedades cardiovasculares.

Concretamente, decidimos analizar los efectos de la suplementación descrita sobre:

- ✓ El perfil de lípidos plasmáticos, dada la elevada incidencia de alteraciones de los mismos en los sujetos obesos: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia LDL y bajos niveles de HDL-colesterol
- ✓ El metabolismo de la glucosa, por ser la hiperinsulinemia, la prediabetes o la diabetes un componente del síndrome metabólico y de gran incidencia y prevalencia en el paciente obeso.

- ✓ El estrés oxidativo, por el efecto que el exceso de grasa ejerce per se sobre los parámetros de estrés oxidativo y por la relación bidireccional entre la obesidad y el estrés oxidativo.
  - ✓ Parámetros hormonales generalmente alterados en la obesidad pues la disregulación de los mismos que solemos encontrar en los sujetos obesos son el producto de la inflamación en el tejido adiposo.
  - ✓ Sobre síntomas de depresión
  - ✓ El peso y la composición corporal.
- 
- Establecer la seguridad y la tolerancia del producto experimental como alimento funcional en el contexto del paciente obeso.

## Pacientes y método

---



## **1. Diseño del estudio**

El estudio se desarrolló en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario La Paz por el Grupo de Investigación en Nutrición y alimentos funcionales NUTRIInvest® del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).

Para llevar a cabo el presente estudio se diseñó un ensayo clínico piloto, de grupos paralelos, aleatorizado y doble ciego con una duración de la intervención de ocho semanas.

El estudio fue convenientemente presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y cumplía con todos los preceptos y normativas éticas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Además, el protocolo del presente ensayo ha sido registrado en la web de registro de ensayos clínicos del “National Institute of Health (NIH) de USA ClinicalTrials.gov con el número de identificación NCT01739998

El trato de confidencialidad máxima de todos los datos pertenecientes a la población estudiada se garantizó durante la duración completa del estudio.

## **2. Tamaño muestral**

Tras revisar la bibliografía existente, se comprobó que, hasta la fecha en se planteó la realización del presente estudio, apenas se habían publicado ensayos clínicos aleatorizados y controlados con aceite de oliva enriquecido en omega 3 a dosis no terapéuticas, sino funcional, sobre los parámetros inflamatorios en sujetos con obesidad.

Este hecho, determinó que fuese posible realizar un cálculo estadístico del tamaño muestral en base a estudios y resultados previos.

Por esta razón, se decidió diseñar un ensayo clínico piloto en el que cada rama de intervención tuviera al menos 30 sujetos con las característica citadas para poder tener unos resultados estadísticos satisfactorios (Carrasco, 1986).

### **3. Reclutamiento**

El reclutamiento de los sujetos potencialmente candidatos a participar en el estudio se hizo en su totalidad en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del hospital Universitario La Paz.

El tiempo de reclutamiento se fijó en 4-6 semanas.

Para ello, se redactó una nota informativa que, tras ser autorizada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del centro, se distribuyó a través de correo electrónico, indicando las características principales del estudio así como la naturaleza voluntaria de la participación en el mismo.

Los sujetos que recibieron la invitación de participación habían autorizado con anterioridad a la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética a utilizar dicha vía de comunicación con el objetivo de remitirles información sobre los estudios de investigación que se llevaran a cabo en nuestra unidad.

Los sujetos que voluntariamente decidieron participar en el estudio no recibieron remuneración alguna por ello. Si bien, recibieron una compensación económica por los desplazamientos, gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que pudiera ocasionarles su colaboración en el estudio, para lo cual era requisito imprescindible que aportaran las facturas adecuadamente cumplimentadas justificando dichos gastos.

Al tratarse de una participación voluntaria, se puso en conocimiento del sujeto la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo sin necesidad de explicar las causas que le llevan a tomar dicha decisión y, por supuesto, sin repercusión alguna a nivel personal, ni sobre su tratamiento y/o seguimiento.

## 4. Criterios de elegibilidad

Dado que el objetivo principal de este estudio estaba dirigido a evaluar las propiedades de los ácidos grasos Omega-3 sobre marcadores de inflamación, la población de estudio elegida debía partir de una situación basal de inflamación sistémica. De este modo el modelo o prototipo de sujeto a incluir en el estudio debía presentar alguna enfermedad o patología en cuya base fisiopatológica se encontrase la inflamación sistémica crónica de bajo grado como posible mecanismo implicado.

La obesidad se consideró el modelo de enfermedad más adecuado para este fin por su alta prevalencia e incidencia, por estar considerada una enfermedad cuya base fisiopatológica es de carácter inflamatorio y por su asociación con la insulin-resistencia, hipertensión arterial y otros componentes del síndrome metabólico, todos ellos con cierto grado de inflamación sistémica crónica como denominador común.

### 4.1. Criterios de inclusión

Los sujetos incluidos en el estudio reunían las siguientes características:

- ✓ Índice de masa corporal  $\geq 27\text{kg/m}^2$ , siguiendo la clasificación de la SEEDO (Sociedad Española para el estudio de la Obesidad) y esta cifra de IMC incluiría el diagnóstico de sobrepeso grado II y/o obesidad en cualquiera de sus subcategorías y grados.
- ✓ Entorno familiar y/o social que posibilita el cumplimiento del tratamiento dietético objeto de este estudio.
- ✓ Disposición de un adecuado nivel cultural y de comprensión de las características del estudio.
- ✓ Voluntariedad de participación así como la inclusión de la firma en un documento de consentimiento informado. Anexo 1

### 4.2. Criterios de exclusión

- ✓ Sujetos con patrones alimentarios adaptados para determinado tipo de enfermedades como la Celiaquía, enfermedad renal crónica, etc.



- ✓ Sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus que precisaran tratamiento con insulina, independientemente de que se tratase de diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2.
- ✓ Sujetos con diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria en cualquiera de sus variantes diagnósticas recogidas en el DSM-IV.
- ✓ Sujetos con demencia, enfermedad mental o disminución de la función cognitiva.
- ✓ Sujetos con enfermedades crónicas conocidas graves y/o mal controladas distintas a la obesidad, por ejemplo, disfunción tiroidea, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, enfermedad cardiovascular.
- ✓ Antecedentes de consumo de fármacos o sustancias dirigidas a fomentar la pérdida de peso en los 15 días previos a la inclusión en el estudio. Si el consumo había cesado con anterioridad, el sujeto podía ser seleccionado.
- ✓ Antecedentes de consumo de fármacos o sustancias dirigidas a disminuir o mejorar el perfil de lípidos plasmáticos (estatinas, fibratos, diuréticos, corticoides, antidiabéticos orales, antiinflamatorios) de peso en los 31 días previos a la inclusión en el ensayo. Si el consumo había cesado con anterioridad, el sujeto podía ser seleccionado.
- ✓ Presencia de enfermedad con capacidad potencial de generar interferencias en la pérdida de peso: enfermedad psiquiátrica grave, hipotiroidismo no tratado.
- ✓ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- ✓ Sujetos en proceso de abandono del hábito tabáquico durante la duración del estudio o en los 4 meses previos a la inclusión en el mismo. Los fumadores activos sí podían ser seleccionados.
- ✓ Sujetos con antecedentes de procesos infecciosos recurrentes.
- ✓ Sujetos en tratamiento con agentes antiinflamatorios y/o glucocorticoides de forma habitual.
- ✓ Sujetos con alergia al pescado.
- ✓ Sujetos que consumían más de dos raciones de pescado azul a la semana.

- ✓ Antecedente de consumo de suplementos de aceite de pescado en los 31 días previos a la inclusión en el ensayo.
- ✓ Presencia de limitación funcional que impidiese el adecuado cumplimiento de las recomendaciones de actividad física.
- ✓ Entorno familiar y/o social que impidiese/dificultase el cumplimiento del tratamiento dietético objeto de este estudio.

#### **4.3. Criterios de retirada**

El investigador principal podrá retirar a un paciente del estudio en caso de que considere que el comportamiento de éste interfiere en algún modo en la adecuada realización del ensayo clínico piloto.

En caso de darse esta circunstancia, la retirada quedará convenientemente registrada en el cuaderno de datos del sujeto.

Para el presente estudio se consideraron como Criterios de retirada de los sujetos del estudio las siguientes circunstancias:

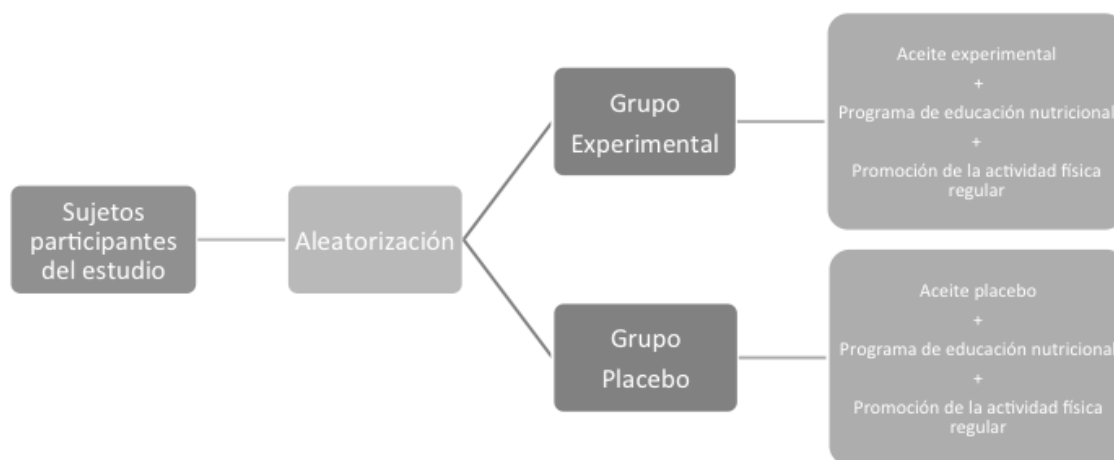
- ✓ Voluntariedad del sujeto. Los sujetos podrán abandonar el ensayo sin que sea necesario especificar las razones que tienen para hacerlo
- ✓ Incumplimiento, por cualquiera de las siguientes causas
  - La interrupción/ falta de asistencia. El cronograma de visitas debía completarse en su totalidad para el correcto desarrollo del estudio
  - Toma del producto asignado por debajo del 80% indicado en las bases del estudio
  - Ausencia de colaboración en la recogida necesaria de las variables establecidas en el protocolo del ensayo clínico
- ✓ Reacciones adversas al consumo del producto asignado

Todos estos datos han quedado debidamente reflejados en el apartado correspondiente del Cuaderno de Recogida de Datos personal de l individuo en cuestión y recogidos y analizados en el informe final.

## 5. Asignación del tratamiento. Aleatorización.

Los pacientes que, reuniendo los criterios de inclusión y no presentando criterios de exclusión, accedieron voluntariamente a participar en el estudio y firmaron el documento de consentimiento informado fueron aleatorizados a una de las distintas ramas de tratamiento. (Figura 1 PyM, Figura 1 de **Paciente y Métodos**)

Figura 1PyM: Aleatorización y asignación a los dos grupos de intervención



Para llevar a cabo la aleatorización de los sujetos se utilizó una tabla generada con dicho propósito por la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz de forma que se obtuvieran dos grupos homogéneos en sus características de base, con distribución por sexos similar en ambos grupos.

El proceso de aleatorización asignaba a cada participante del estudio un número de identificación de dos dígitos que quedaba recogido en su cuaderno de datos y que determinaba el producto que consumiría durante la realización del estudio: Producto Experimental (PE) o Producto Placebo (PP).

Los datos de aleatorización fueron tratados de forma estrictamente confidencial. Sólo las personas autorizadas tenían la posibilidad de acceder a los datos en caso de que fuese necesario.

Una vez concluido el estudio, verificado el archivo de datos y descartado cualquier proceso de violación del protocolo, se abrieron los códigos de

identificación para poder proceder al análisis estadístico de los datos obtenidos.

## **6. Enmascaramiento.**

En este estudio se estableció el doble ciego mediante varias estrategias:

- ✓ Envasado del producto en envases de idénticas características.
- ✓ Adición de un aromatizante suave de aroma naranja para neutralizar el olor a pescado del PE que podría permitir la identificación del producto asignado.
- ✓ Asignación de los productos PE o PP a partir de una secuencia de aleatorización como productos A o B de forma que los investigadores no pudieran conocer el tipo de producto entregado.

Como consecuencia, ni los participantes ni los investigadores tuvieron conocimiento del tipo de producto PP o PE que consumieron durante el estudio, sólo las empresas encargada de su procesamiento y envasado supieron en todo momento de qué producto se trataba, si bien no tuvieron contacto con los participantes ni acceso a los datos del proceso una vez iniciado y hasta su finalización (NOBO y Nutrición Médica).

Los datos de aleatorización y enmascaramiento han preservado su confidencialidad durante la totalidad del estudio. Una vez completado el estudio, verificado el archivo de datos y descartado cualquier proceso de violación del protocolo de ensayo clínico se procedió al desenmascaramiento a través de la apertura de los códigos.

## 7. Intervención

La intervención llevada a cabo en este estudio tenía por objeto el abordaje multimodal de los pacientes con obesidad.

Tal y como recomienda el consenso SEEDO 2007 y/o las distintas guías de clínica publicadas en el abordaje de la obesidad (Jensen, 2014), (Garvey, 2016) la estrategia terapéutica para el tratamiento de la obesidad en el presente estudio piloto incluía: intervención dietética, promoción de la actividad física y cambios en los hábitos de vida como se desarrollará más adelante.

Además, como acción adicional a las recomendaciones establecidas, en el grupo de la intervención se incluyó la suplementación con ácidos grasos Omega-3 con el objetivo de estudiar los beneficios adicionales de este alimento funcional con acciones potencialmente beneficiosas sobre el componente inflamatorio de la obesidad y el síndrome metabólico en caso de estar presente.

### 7.1. Productos utilizados en la intervención

El producto utilizado en la intervención, a partir de ahora Producto Experimental (PE), es un aceite resultante de la mezcla de aceite de oliva virgen extra (AOVE) (68%) y un concentrado de aceite de pescado rico en DHA en forma de triglicérido (22%) .

El proceso de extracción de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 se llevó a cabo por la empresa NUTRA OMEGA BIOTECNOLOGÍA OLEICA SL (NOBO) (La Coruña, España).

Los ácidos grasos Omega-3 incluidos en el producto PE han sido obtenidos como parte de un proyecto desarrollado por el grupo de Investigación de Tecnología de los alimentos de la Universidad Autónoma de Madrid en colaboración con la empresa NOBO.

En dicho proyecto, se ha puesto a punto un proceso completo de fraccionamiento y concentración de ácidos grasos Omega-3 (PUFA), que, partiendo de aceite de pescado de grado humano y alta calidad, permite

obtener un concentrado rico en DHA, y en menor medida EPA, en forma de triglicérido.

El proceso de obtención incluye diferentes etapas secuenciales:

- ✓ Formación de ésteres de PUFA Omega-3 mediante etanolísis del aceite de pescado.
- ✓ Concentración de DHA y otros PUFA por formación de aductos.
- ✓ Purificación y alta concentración de ésteres de DHA mediante destilación molecular.
- ✓ Obtención de triglicéridos de alta concentración por reacciones enzimáticas.

Tras este proceso, se obtiene el aceite concentrado en DHA y EPA que será objeto de este estudio y que ha sido controlado con métodos analíticos avanzados para confirmar su alta calidad y composición.

El producto experimental final aportaba

El producto utilizado como control, a partir de ahora Producto Placebo (PP) es aceite de oliva virgen extra de las mismas características que el anterior salvo por la ausencia de aceite de pescado.

La composición nutricional detallada de los productos puede consultarse en la Tabla 1PyM (Tabla 1 de **P**acientes y **M**étodo)

Tabla 1PyM: Composición Nutricional de los productos utilizados en el estudio clínico	
<b>AOVE con Omega-3 (PE)</b>	Aceite de oliva: 68.22g
	Aceite de pescado: 21,92g*
	Aromatizante: 9.86g
<b>AOVE (PP)</b>	Aceite de oliva : 90,14g
	Aromatizante: 9,86g
<b>*Composición del aceite de pescado presente en PE:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 75-80% Ácido Docohexaenoico (DHA).</li> <li>○ 10-15% Ácido Eicosapentanoico (EPA)</li> </ul>	
<b>Notas:</b>	
En ambos productos se utilizó el mismo aromatizante de naranja cuya referencia es ref.11085.	

Por otro lado, la empresa Nutrición Medica S.L (NM) (Madrid, España) fue la encargada de la formulación, preparación y empaquetado final de ambos productos PE y PP. Asimismo, NM procedió al etiquetado de los envases con los códigos de enmascaramiento A o B en función del producto que contuviesen PP o PE. En este caso, se autorizó a un profesional de dicha empresa para custodiar dicha asignación y asegurar en todo momento el doble ciego del estudio. Sólo esta persona conocía qué código correspondía a cada uno de los productos utilizados en la intervención.

Los envases utilizados para la entrega y conservación de los aceites del estudio (PE y PP) reunían las mismas características morfológicas y físicas, de modo que no pudieran distinguirse entre sí. El envase común elegido fue de vidrio oscuro, de 150 ml de capacidad cada uno.

Todos los envases fueron marcados con una etiqueta en la que quedaran explicitados los siguientes datos: condiciones de conservación, fecha de caducidad, número de lote y una letra A o B dependiendo de que se tratase de PE o PP.

En la presentación final de ambos aceites se adicionó aromatizante de naranja para enmascarar la presencia de aceite de pescado y de esa forma mejorar el cegamiento. La empresa Nutrición Médica S.L se encargó de la adición del aromatizante al producto final.

Junto con los envases del aceite asignado, los sujetos participantes del recibieron una jeringa de 5 ml para dispensar la dosis exacta del producto en cada toma.

## **7.2. Descripción de la posología de la intervención**

En ambos grupos de intervención los sujetos debían consumir 5 ml del aceite asignado al día (PP o PE), de forma ininterrumpida durante 8 semanas. Éste debía consumirse en crudo y preferiblemente por la mañana. En el grupo PE, los 5ml de producto aportaban aproximadamente 1g de ácidos grasos Omega-3 (80%DHA y 15% EPA).



La dosis de producto experimental que se utilizó en el estudio corresponde a la cantidad necesaria que habría que aportar de Omega-3 a la dieta de los voluntarios para, tomando como referencia los datos nacionales de ingesta de Omega-3, alcanzar las recomendaciones diarias de Omega-3 establecidas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).

Así la SENC propone ingestas de EPA+DHA entre 500 y 1000 mg/d, cifras compatibles con las recomendaciones de consumo de pescado azul (SENC, 2011) (Aranceta, 2012)

La ingesta media de ácidos grasos Omega-3 de la población española según los datos del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente correspondientes al año 2000 es de 952 mg/d en forma de Ácido Linolénico. En lo que respecta a los ácidos grasos Omega-3 de cadena larga (EPA y DHA) (Sanders T, 2000) el consumo medio Europeo se cifra entre 100-500mg/d. No disponiendo de datos específicos de consumo de uno y otro ácido graso.

Considerando el consumo medio inferior (0.1g/d de EPA+DHA) y asumiendo un reparto similar en uno y otro ácido graso, resultaría un consumo de 50 mg/d para EPA y 50mg/d para DHA, concluimos que para lograr los objetivos nutricionales de EPA y DHA tendríamos que aportar 200 mg de cada uno de ellos.

De este modo, los 5 ml que el sujeto del estudio tendría que consumir diariamente durante las 8 semanas de intervención aportarían los mg de EPA y de DHA que, de media, necesitaría cada sujeto para cumplir con las recomendaciones de consumo nacional.

La dosis administrada, por tanto, estaba dirigida a cubrir las necesidades nutricionales de Omega-3 en una población obesa, que no alcanzaba a cubrir las recomendaciones de consumo establecidas por los organismos competentes.

Es importante insistir en este aspecto porque las dosis empleadas en este estudio fueron muy inferiores a las administradas en otros estudios con objetivos terapéuticos y en rango farmacológico.

Otros de los argumentos que justifican la dosis empleada guarda relación con el objetivo de evaluar los beneficios del aceite resultante de la mezcla de aceite de oliva virgen extra y aceite de pescado cuando se consume formando parte de otros alimentos o productos, es decir, como alimento funcional. De tal forma que, en una fase posterior, si los resultados de este ensayo piloto resultaban a favor del producto experimental, la idea original era poder incorporar esta mezcla a otros alimentos de consumo diario para darle un valor añadido.

Los sujetos del estudio recibieron dos botellas de 150 ml (PE o PP) en la primera visita. De tal forma que con los 300 ml recibidos cubrían el tratamiento pautado (5ml/d durante 56 días) y sobrarían 20 ml para que en caso de pérdida de alguna dosis en la manipulación del producto se dispusiese de alguna dosis extra.

Una vez finalizado el estudio, cada participante entregó los dos envases del tratamiento asignado con la cantidad sobrante para comprobar si el consumo se había adaptado a lo pautado.

Los participantes del estudio debían consumir 5 ml del aceite aleatoriamente asignado a través de la vía oral a lo largo del día en cualquier de las tres comidas principales del día (desayuno/comida/cena).

Ni el aceite experimental ni el placebo debían someterse a ninguna técnica de cocinado.

### **7.3. Programa de intervención nutricional para la pérdida de peso.**

Además del tratamiento con los productos experimental o placebo, los pacientes de ambos grupos recibieron un programa de educación nutricional común con el objetivo de mejorar su patrón alimentario habitual a través de la promoción de una dieta equilibrada, saludable e hipocalórica adaptada a cada paciente.

Al inicio del estudio cada sujeto fue evaluado por una dietista-nutricionista altamente cualificada y asignada de forma exclusiva a este proyecto de investigación. La intervención nutricional se individualizó para cada sujeto en función de los resultados de las encuestas alimentarias y cuestionarios de

hábitos de vida realizados basalmente, así como los resultados de la evaluación antropométrica y composición corporal mediante bioimpedancia.

La intervención nutricional incluyó:

- ✓ Cálculo individualizado de los requerimientos nutricionales según la ecuación de Harris Benedict e Impedancia bioeléctrica
- ✓ Restricción calórica de 500 kcal/d sobre los requerimientos calculados ajustándonos a las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica actualmente vigentes (SEEDO, 2007) (Gargallo, 2012) (Jensen, 2014) (Garvey, 2016). En ningún caso se recomendaron dietas por debajo de las 1200 kcal en mujeres y 1500kcal en hombres.
- ✓ Pautas de alimentación variada, equilibrada y saludable siguiendo las recomendaciones sobre distribución de macronutrientes (55-60% del valor calórico total en forma de carbohidratos, 15% de proteínas y 25-30% de lípidos) y frecuencia de consumo de alimentos de la Organización Mundial de la Salud y las de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (Figuras 2PyM y 3PyM).
- ✓ Una vez calculados el aporte calórico total de la dieta, el reparto en macronutrientes y raciones, se facilitaron al paciente tablas de intercambios para facilitar la adherencia al plan de alimentación.
- ✓ Se recomendó disminuir el tamaño de las raciones y para ello se utilizaron materiales didácticos como las guías visuales (Gómez-Candela, 2007)
- ✓ Con respecto al grupo de azúcares y dulces se pidió a los participantes que, se abstuvieran del consumo de dulces y bebidas azucaradas, y en caso de hacerlo, debían recogerlo en el diario de trasgresiones dietéticas.

Figura 2PyM: Pirámide de la alimentación saludable

Pirámide de la Alimentación Saludable (SENC, 2004)



Figura 3PyM: Raciones y medidas caseras de los alimentos recomendados para una alimentación saludable

Pesos de raciones de cada grupo de alimentos y medidas caseras. (SENC, 2004)

Grupos de alimentos	Frecuencia recomendada	Peso de cada ración (en crudo y neto)	Medidas caseras
Patatas, arroz, pan, pan integral y pasta	4-6 raciones al día ↑ formas integrales	60-80 g de pasta, arroz 40-60 g de pan 150-200 g de patatas	1 plato normal 3-4 rebanadas o un panecillo 1 patata grande o 2 pequeñas
Verduras y hortalizas	≥ 2 raciones al día	150-200 g	1 plato de ensalada variada 1 plato de verdura cocida 1 tomate grande, 2 zanahorias
Frutas	≥ 3 raciones al día	120-200 g	1 pieza mediana, 1 taza de cerezas, fresas..., 2 rodajas de melón...
Aceite de oliva	3-6 raciones al día	10 ml	1 cucharada sopera
Leche y derivados	2-4 raciones al día	200-250 ml de leche 200-250 g de yogur 40-60 g de queso curado 80-125 g de queso fresco	1 taza de leche 2 unidades de yogur 2-3 lonchas de queso 1 porción individual
Pescados	3-4 raciones a la semana	125-150 g	1 filete individual
Carnes magras, aves y huevos	3-4 raciones de cada a la semana. Alternar su consumo	100-125 g	1 filete pequeño, 1 cuarto de pollo o conejo, 1-2 huevos
Legumbres	2-4 raciones a la semana	60-80 g	1 plato normal individual
Frutos secos	3-7 raciones a la semana	20-30 g	1 puñado o ración individual
Embutidos y carnes grasas	Ocasional y moderado		
Dulces, snacks, refrescos	Ocasional y moderado		
Mantequilla, margarina y bollería	Ocasional y moderado		
Agua de bebida	4-8 raciones al día	200 ml aprox.	1 vaso o 1 botellín
Cerveza o vino	Consumo opcional y moderado en adultos	Vino: 100 ml Cerveza: 200 ml	1 vaso o 1 copa
Práctica de actividad física	Diario	> 30 minutos	

#### **7.4. Programa de actividad física**

De acuerdo con las directrices de las principales sociedades implicadas en el abordaje de la obesidad, además de la dieta, se promocionó de forma activa la realización de ejercicio y actividad física (SEEDO, 2007), (Jensen, 2014), (Garvey, 2016).

Todos los pacientes recibieron información sobre los efectos perjudiciales del sedentarismo, invitándoles a practicar una vida activa, modificando pequeños hábitos del día a día como subir escaleras, caminar en lugar de tomar el metro, no permanecer sentado durante más de 90 minutos etc.

Además, se les informó sobre los beneficios del ejercicio físico para la salud en general, y para la salud cardiovascular en particular, así como la importancia de éste como tratamiento complementario a la dieta en la pérdida de peso.

Se hizo hincapié en la relevancia del ejercicio físico y su repercusión sobre la composición corporal y el mantenimiento del peso perdido.

Los participantes recibieron un plan de promoción de ejercicio físico individualizado y adaptado a su exceso de peso y a sus comorbilidades existentes, para la realización de actividad física.

Inicialmente se recomendaron al menos 150 minutos de ejercicio físico aeróbico moderado a la semana, repartidos, preferentemente a lo largo de los 7 días, o como mínimo en 3-5 días. Progresivamente, y en función de la respuesta de cada sujeto, la intensidad y la duración del ejercicio físico fue modificándose.

La monitorización cuanti y cualitativa del ejercicio físico, se llevó a cabo en las distintas visitas a través del Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). Este registro permitió intensificar el consejo en aquellos que no cumplían con los objetivos inicialmente planteados.

## 8. Programa de visitas

El programa de visitas seguido por los sujetos voluntarios participantes en el estudio se resume en la Tabla 2PyM.

<b>Tabla 2PyM: Cronograma de visitas del estudio</b>				
	<b>Semana -1 Visita 0</b>	<b>Semana 1 Visita 1</b>	<b>Semana 4 Visita 2</b>	<b>Semana 8 Visita 3</b>
<b>Selección de candidatos.</b>	X			
<b>Criterios de elegibilidad</b>	X			
<b>Entrega y firma del consentimiento informado</b>	X			
<b>Aleatorización</b>		X		
<b>Entrega del tratamiento</b>		X	X	
<b>Intervención</b>		X	X	X
<b>Historia clínica</b>	X			
<b>Presión arterial y frecuencia cardiaca</b>	X	X	X	X
<b>Estudio antropométrico y bioimpedancia</b>	X	X	X	X
<b>Registro alimentario de 3 días</b>		X	X	X
<b>Cuestionario de Frecuencia de consumo</b>		X		X
<b>Cuaderno de registro de trasgresiones dietéticas</b>		X	X	X
<b>Cuestionario de Hábitos de vida</b>		X		X
<b>Cuaderno de registro de toma del producto y síntomas derivados de consumo</b>			X	X
<b>Cuestionario actividad física</b>	X	X	X	X
<b>Escala de valoración de motivación- saciedad al comer</b>		X		X
<b>Test de depresión</b>		X		X
<b>Revisión del material completado por el sujeto</b>		X	X	X
<b>Extracción analítica</b>		X		X
<b>Entrega del material a cumplimentar en la próxima visita</b>	X	X	X	

<b>Cumplimiento del tratamiento</b>			X	X
<b>Adherencia y tolerancia de consumo</b>			X	X
<b>Notas aclaratorias:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analítica completa: Parámetros indicadores de inflamación + Hemograma básico + Bioquímica + Perfil lipídico + Parámetros hormonales + Indicadores de estrés oxidativo + marcadores del metabolismo hidrocarbonado.</li> <li>- Estudio antropométrico: Peso, talla, circunferencia cintura, IMC.</li> <li>- Entrega del material a cumplimentar: Registro de la toma del producto, incidencias y síntomas; registro alimentario de 72h; Cuaderno de registro de trasgresiones dietéticas; Registro de actividad física.</li> </ul>				

### 8.1. Fase de selección

La primera visita a la que acudieron los sujetos tras recibir la notificación enviada por correo electrónico tal y como se describe en el apartado del reclutamiento, tuvo por objetivo seleccionar a los candidatos potenciales a incluir en el estudio.

#### Visita 0 (V0) (en la Semana -1):

La primera visita (V0) tiene por objetivo identificar a aquellos sujetos que reunían los criterios de inclusión y no presentaran ninguna de las circunstancias recogidas en los criterios de exclusión.

En esta visita se informaba al paciente de las características del estudio y se le entregaba y explicaba el documento de consentimiento informado para proceder a la firma y poder incluir al sujeto en el estudio.

De forma más detallada en la V0 se llevaron a cabo de consecutiva las siguientes acciones:

- ✓ Historia clínica dirigida y destinada a identificar aquellos antecedentes personales de interés de cara al estudio ya fuese por su relevancia clínica o porque pudiese determinar la exclusión del sujeto del estudio.
- ✓ Entrega y firma del consentimiento informado con la firma del voluntario accediendo a la participación en el estudio.
- ✓ Exploración física: Sólo se realizó en los sujetos que finalmente reunían criterios de inclusión, no presentaban criterios de exclusión y accedieron voluntariamente a la firma del consentimiento informado. Esta primera valoración física incluyó:
  - Medición de constantes vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca.

- Antropometría clásica: peso, talla, cálculo de IMC, peso, circunferencia de cintura.
- Estudio de composición corporal mediante impedancia bioeléctrica con determinación porcentual de masa magra y masa grasa.
- ✓ Entrega de la documentación a cumplimentar para la próxima visita:
  - Registro alimentario de 3 días
  - Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.
- ✓ Cuestionario Internacional de actividad física.
- ✓ Entrega del volante para extracción sanguínea basal con las siguientes determinaciones
  - Parámetros indicadores de inflamación (Adiponectina, TNF $\alpha$ , PAI-1, PCR, fibrinógeno).
  - Hemograma básico y Bioquímica general: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, serie blanca, urea, creatinina, sodio, potasio, AST y ALT.
  - Perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL, TG, ApoB, ApoA1, ApoE), ácidos grasos libres en plasma (FFA) y betahidroxibutirato.
  - Parámetros hormonales (leptina, grhelin).
  - Parámetros indicadores de estrés oxidativo (capacidad antioxidante del plasma (FRAP) y peroxidación lipídica (TBARS)).
  - Parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa: glucemia, insulina basal, HbA1c (en diabéticos), índice HOMA.
  - Análisis de composición lipídica de las membranas de los hematíes.

## **8.2. Fase experimental**

Tras la visita de selección, cada sujeto acudió a nuestra unidad del Hospital Universitario La Paz un total de 3 veces, en las semanas 1,4 y 8 del estudio.

Las actividades llevadas a cabo en cada una de estas visitas se exponen a continuación de forma detallada.



### **Visita 1 (V1) (Semana 1):**

En esta primera visita se llevó a cabo el proceso de aleatorización del sujeto a una de las dos ramas de tratamiento así como la entrega del producto a consumir durante las ocho semanas de duración del estudio.

Además se llevaron a cabo otras acciones que se detallan a continuación:

- ✓ Historia clínica exhaustiva destinada a profundizar en los antecedentes personales del sujeto ya incluido en el estudio.
- ✓ Exploración física completa:
  - Medición de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardiaca.
  - Antropometría clásica: peso, talla, cálculo de IMC, circunferencia de cintura.
  - Estudio de composición corporal mediante Bioimpedancia con determinación porcentual de masa magra y masa grasa.
- ✓ Extracción de análisis sanguíneo en el Laboratorio de extracciones del Hospital Universitario La Paz con las determinaciones previamente establecidas (en la visita V0 ) tras ayuno de 8-10h.
- ✓ Revisión por el investigador de las encuestas nutricionales entregadas en la visita anterior (V0) y ahora completada y entregada por el paciente (Registro alimentario de 3 días y Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos).
- ✓ Cumplimentación del Test de motivación y saciedad
- ✓ Recogida del Cuestionario Internacional de actividad física entregado en V0.
- ✓ Realización del Inventario de Depresión de Beck
- ✓ Entrega de 150 ml del producto asignado (PE o PP) y de la jeringa dosificadora junto con las indicaciones posológicas a seguir.
- ✓ Entrega de las recomendaciones de dieta hipocalórica, menús semanales y actividad física individualizadas.
- ✓ Entrega del material a cumplimentar de cara a la próxima visita.
  - Diario de registro de la toma del producto.
  - Registro alimentario de 3 días.

- Cuaderno de registro de trasgresiones dietéticas.
- Cuestionario Internacional de actividad física.

### **Visita 2 (V2) (Semana 4):**

La visita 2 cronológicamente supone la visita ecuador en el estudio puesto que corresponde a la semana 4 de las 8 semanas que duró el estudio. Por tanto, en este punto, ambos grupos han sido expuestos a la intervención durante 4 semanas. El doble ciego se mantiene.

En esta visita se llevaron a cabo una serie de acciones:

- ✓ Exploración física:
  - Medición de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardiaca.
  - Antropometría clásica: peso, talla, cálculo de IMC, circunferencia de cintura.
  - Estudio de composición corporal mediante Bioimpedancia con determinación porcentual de masa magra y masa grasa
- ✓ Revisión por el investigador de la encuestas nutricional entregada en la visita anterior (V1) y ahora completada y entregada por el paciente (Registro alimentario de 3 días) y resolución de las posibles dudas que pudieran haber surgido durante el procedimiento.
- ✓ Revisión de las pautas alimentarias entregadas en la visita anterior, realización de ajustes y cambios oportunos.
- ✓ Recogida del cuestionario internacional de actividad física y comprobación de cumplimiento de las recomendaciones pautadas.
- ✓ Evaluación del cumplimiento terapéutico, de la adherencia al programa.
- ✓ Entrega de 150 ml del producto asignado (PE o PP) y de jeringa dosificadora junto con las indicaciones posológicas a seguir.
- ✓ Entrega del material a cumplimentar y entregar en la siguiente visita:
  - Diario de registro de la toma del producto.
  - Registro alimentario de 3 días.
  - Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
  - Cuaderno de registro de trasgresiones dietéticas.
  - Registro de actividad física.

### **Visita 3 (V3) (Semana 8):**

Esta visita coincide con el final del estudio. Con el objetivo de poder analizar la respuesta a la intervención se recogieron las mismas variables que en la visita inicial para proceder a la comparación de los resultados de las distintas variables antes y después de la intervención.

De forma detallada se exponen a continuación las acciones llevadas a cabo en la visita 3. El doble ciego se mantiene desde el principio.

✓ Exploración física:

- Medición de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardiaca.
- Antropometría clásica: peso, talla, cálculo de IMC, circunferencia de cintura.
- Estudio de composición corporal mediante impedancia bioeléctrica con determinación porcentual de masa magra y masa grasa.

✓ Extracción de analítica sanguínea completa:

- Parámetros indicadores de inflamación (adiponectina, TNF $\alpha$ , PAI 1, PCR, fibrinógeno).
- Hemograma básico y Bioquímica general: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, serie blanca, urea, creatinina, sodio, potasio.
- Perfil lipídico (Col-t, LDL, HDL, TG, ApoB, ApoA1, ApoE), ácidos grasos libres en plasma (FFA) y betahidroxibutirato
- Parámetros hormonales (leptina, grhelina).
- Parámetros indicadores de estrés oxidativo (capacidad antioxidante del plasma (FRAP) y peroxidación lipídica (TBARS)).
- Parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa: glucemia, insulina basal, HbA1c (en diabéticos), índice HOMA.
- Análisis de composición lipídica de las membranas de los hematíes.

- ✓ Revisión de la adecuada cumplimentación por parte de los sujetos participantes de la encuesta nutricional completa (Registro alimentario de 3 días y Cuestionario de frecuencia de consumo) y resolución de las posibles dudas que pudieran haber surgido durante el procedimiento.
- ✓ Realización del test de motivación y saciedad
- ✓ Evaluación del cumplimiento terapéutico, de la tolerancia al producto, de la adherencia al programa.
- ✓ Recogida del cuestionario internacional de actividad física.
- ✓ Cumplimentación del Inventario de Depresión de Beck.

## 9. Procedimientos y metodología.

Todos y cada uno de los procedimientos llevados a cabo a lo largo de las diferentes visitas del estudio se describen de forma específica en este apartado.

Con objeto de minimizar la heterogeneidad derivada de la variabilidad interindividual, todas los procedimientos fueron realizados por la misma persona, siendo estando ésta perfectamente entrenada y cualificada para ello.

### 9.1. Historia clínica del sujeto participante en el estudio

Se recogieron las siguientes variables:

✓ Datos socio-demográficos:

- Fecha de nacimiento con el formato DD/MM/AAAA
- Sexo.

✓ Antecedentes personales:

En este apartado se recogió cualquier antecedente de salud (p.e menarquia, embarazos, menopausia etc.) o enfermedad (patologías, cirugías etc.) así como sus secuelas o consecuencias.

Se recogieron los hábitos tóxicos, su duración e intensidad y las alergias medicamentosas y/o alimentarias así como las intolerancias alimentarias.

Dadas las características de la población de estudio, se prestó especial interés a patologías asociadas a la obesidad y síndrome metabólico y sus tratamientos: Hipertensión arterial, diabetes mellitus o prediabetes (Glucemia basal alterada, Intolerancia a los carbohidratos), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular.

✓ Medicación concomitante.

El tratamiento domiciliario habitual de los sujetos antes y durante la totalidad del estudio se recogió con su nombre comercial y principio activo, así como la indicación que motiva la prescripción y la posología. La toma de

suplementos alimenticios, productos de herbolario y otras sustancias con fines medicinales también se incluyeron en este apartado.

✓ Historia de la obesidad

Edad de inicio, evolución en los últimos años, peso mínimo, peso máximo, dietas previas, causas desencadenantes, motivación al cambio etc.

## **9.2. Exploración física**

✓ Constantes vitales.

La determinación de constantes vitales básicas se recogió en todas y cada una de las visitas programadas del estudio.

Para la medición de la presión arterial se utilizó el monitor automático Welch Allyn Spot Vital Signs serie 420® (Arizona, Estados Unidos). En la ficha técnica de este monitor se recoge un error medio de  $\pm 5$  mmHg con una desviación estándar de 8 mmHg.

Tras varios minutos en reposo, estando el sujeto sentado y con las piernas no cruzadas se procedió a colocar un manguito adecuado a su circunferencia braquial, a la altura del corazón. Se utilizó un manguito de adulto para aquellos sujetos con una circunferencia braquial  $< 31,5$  cm y un manguito de talla grande para aquellos con circunferencia braquial  $> 38,5$  cm.

La cifra de presión arterial recogida corresponde al promedio de tres mediciones tomadas en intervalos de 5 minutos, en un ambiente tranquilo, evitando situaciones que pudieran alterar la determinación de dicha variable.

La presión arterial se recogió como valor numérico para su posterior análisis estadístico. Para la definir la hipertensión arterial en el contexto del síndrome metabólico se tomó el valor de referencia recogido en los criterios diagnósticos de NCEP ATP3 2005 e IDF 2006 (PA  $\geq 130/85$  mmHg.)

De forma automática, el monitor utilizado para el estudio aportaba los datos de frecuencia cardiaca.

✓ Peso corporal

El peso corporal se registró todas y cada una de las visitas del estudio.

El peso corporal se cuantificó utilizando una báscula digital de uso clínico con capacidad hasta 150 kg TANITA BC-420MA® (Biológica Tecnología Médica S.L. Barcelona, España), colocando a los sujetos de espaldas al visor, con los talones juntos, mirada hacia frente y postura corporal recta.

Para hacer más precisa la medición se pidió a los sujetos que se descalzasen y retirasen la mayor cantidad de ropa posible sin quedar del todo desnudos.

Asimismo, se ofreció a los sujetos la posibilidad de acudir al servicio para realizar micción o defecación previamente a la pesada si lo consideraban oportuno.

En el caso de las mujeres, se recogió el momento del ciclo menstrual en el que se encontraban en el momento de la exploración.

#### ✓ Altura

La medición de la altura se llevó a cabo utilizando un tallímetro de precisión milimétrica de la marca SECA, con un rango de medida de 80 a 200 cm.

Para proceder a la determinación se colocó a los sujetos de espaldas al tallímetro, sin zapatos, con los talones juntos, la mirada hacia frente y postura corporal recta.

#### ✓ Índice de Masa Corporal:

Se calculó utilizando la fórmula de Quetelet, es decir, dividiendo el peso corporal expresado en kilogramos entre la talla en centímetros elevada al cuadrado. Los resultados se expresaron como  $\text{kg/m}^2$ .

Para su posterior clasificación se utilizaron los criterios de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO, 2007) (Tabla 3PyM)

**Tabla 3PyM: Clasificación basada en el índice de masa corporal**

<b>Categoría</b>	<b>Valores límite de IMC <math>\text{kg/m}^2</math></b>
<b>Bajo peso</b>	<18,5
<b>Normopeso</b>	18,5-24,9
<b>Sobrepeso grado I</b>	25,0-26,9

<b>Sobrepeso grado II</b>	27-29,9
<b>Obesidad de tipo I</b>	30,0-34,9
<b>Obesidad de tipo II</b>	35,0-39,9
<b>Obesidad de tipo III (Mórbida)</b>	40,0-49,9
<b>Obesidad de tipo IV (Extrema)</b>	≥50

✓ Circunferencia de la cintura.

Se utilizó una cinta métrica metálica flexible de precisión milimétrica.

Para obtener esta medida se colocó al paciente en posición erguida, estable, con los brazos relajados alrededor del cuerpo. Se pidió a los sujetos que permanecieran relajados.

Se midió la circunferencia de la cintura en el punto medio entre el último arco costal y la cresta iliaca. La cinta métrica debía recorrer la circunferencia de la cintura sin comprimir en ningún punto.

La medida de la cintura se expresó en centímetros.

Para su posterior clasificación en función del riesgo cardiovascular se utilizaron los criterios de la SEEDO. (Tabla 4 PyM)

**Tabla 4PyM: Riesgo relativo de presentar comorbilidades mayores en función del exceso de peso y la distribución del tejido adiposo.**

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo relativo a partir del perímetro de la cintura	
		Varones ≤ 102cm	Varones > 102cm
		Mujeres ≤ 88cm	Mujeres >88cm
<b>Normopeso</b>	18,5-24,9	Ninguno	Ligeramente aumentado
<b>Sobrepeso</b>	25,0-29,9	Ligeramente aumentado	Aumentado
<b>Obesidad grado I</b>	30,0-34,9	Aumentado	Alto
<b>Obesidad grado II</b>	35,0-39,9	Alto	Muy alto
<b>Obesidad mórbida</b>	≥40	Muy alto	Muy alto

**Notas:**  
Adaptado de SEEDO 2007, SEEDO 2015



### 9.3. Estudio de composición corporal.

La Impedancia bioeléctrica (BIA) es un método de estudio de la composición corporal que se basa en la naturaleza de la conducción de la corriente eléctrica que presentan los distintos compartimentos corporales.

La impedancia hace referencia a la oposición que presenta un circuito a una corriente cuando se aplica una tensión y se mide en Ohmios.

Los tejidos magros, por la cantidad de electrolitos disueltos que contienen ofrecen poca resistencia siendo buenos conductores. La grasa y el hueso, por el contrario, son malos conductores.

En la práctica, una pequeña corriente constante, típicamente de 800  $\mu\text{A}$  a una frecuencia fija, usualmente 50 kHz, se pasa a través de varios electrodos convenientemente colocados en sitios específicos, atravesando el cuerpo. La caída de voltaje entre los electrodos proporciona una medida de impedancia.

La BIA por tanto, mide principalmente el agua corporal total y a partir de ésta, estima la masa libre de grasa, dato que debe tenerse en cuenta puesto que pequeños cambios en la primera pueden dar lugar a grandes cambios en la estimación de la segunda.

Las ecuaciones de predicción, generadas previamente, correlacionando las medidas de impedancia contra una estimación independiente del agua corporal total, se usan posteriormente para convertir la impedancia medida en una estimación correspondiente del agua corporal total.

La masa corporal magra se calcula a partir de esta estimación usando una fracción de hidratación supuesta para el tejido magro. La masa grasa se calcula como la diferencia entre el peso corporal y la masa corporal magra.

Por su carácter no invasivo, su sencillez, accesibilidad, bajo coste y seguridad, la BIA es el método de estudio de composición corporal más usado en el contexto clínico.

Para una correcta realización del análisis de composición corporal por impedancia que garantice la fiabilidad de los resultados han de cumplirse las siguientes condiciones:

- Tiempo de ayunas superior a 2 horas

- No realización de ejercicio vigoroso en las 24h previas.
- No ingesta de alcohol, café, refrescos con cafeína, chocolates en las 24 horas previas.
- Haber orinado 30 minutos antes
- No estar en el periodo menstrual y no coincidir con los 3 días que anteceden lo mismo. Dado que el calendario de visitas estaba cerrado desde el principio, en caso de que se diese esta situación, la paciente debía comunicarlo al investigador para recoger dicho dato y tenerlo en cuenta a la hora de analizar posteriormente los datos.
- Retirada de cualquier accesorios metálico: pendientes, cadenas, pulseras, etc.
- Posición de supino sobre superficie no conductora Miembros en abducción de 45 grados.
- Temperatura de la habitación normal

En el presente estudio se utilizó un analizador de composición corporal BC-420MA. Bio Lógica. Tecnología médica SL. Rango de edad 5-99 años. Capacidad de pesada máxima de 270kg.

Del estudio mediante impedancia bioeléctrica se obtuvieron las siguientes variables:

- ✓ Grasa corporal (porcentaje y kg), estimada a partir del agua corporal, asumiendo como valores de referencia los propuestos por el Consenso de la SEEDO 2000. (Tabla 5PyM)

<b>Tabla 5PyM: Valores de referencia para el porcentaje de grasa corporal</b>		
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Normopeso</b>	12-20%	20-30%
<b>Limite</b>	21-25%	31-33%
<b>Obesidad</b>	>25%	>33%
<b>Notas: Adaptado de SEEDO 2000</b>		

✓ Agua corporal total

Hace referencia al agua corporal total existente en el organismo, se puede expresar como porcentaje del peso corporal o en litros. La cantidad de agua corporal varía en función de la edad, del sexo y de la composición corporal. Como norma, cuanto más masa corporal, más agua corporal y cuanto más grasa corporal menos agua. Tomamos como medidas de referencia tomamos el estándar para un buen estatus de hidratación para población adulta para hombres y mujeres. Aunque es cierto que pueden observarse cambios en función de la edad, la cohorte estudiada era bastante homogénea en cuanto a este criterio.

Mujer: 45-60% del peso corporal

Hombre: 50-65% del peso corporal

✓ Masa muscular

Hace alusión a la masa muscular de todo el cuerpo, ello incluye el músculo esquelético, el músculo liso y el músculo cardíaco y del agua que estos contienen. En este caso, el estudio que hacemos del músculo es cuantitativo, es decir, conocemos qué cantidad de músculo hay pero no conocemos qué función tiene.

✓ Peso en kilogramos

✓ Tasa metabólica basal (Kilocalorías/día)

El cálculo de la tasa metabólica basal se hace a partir de ecuaciones estimativas que generalmente el impedanciómetro ya trae de base. Para ello, utiliza datos que ya hemos introducido previamente, como la talla, la edad, el sexo y el nivel de actividad física y otros que el dispositivo ha cuantificado como en la cantidad de masa libre de grasa, el peso y el resto de valores de la impedancia bioeléctrica.

#### **9.4. Hábitos nutricionales.**

La evaluación de los hábitos nutricionales de los pacientes del estudio se llevó a cabo mediante diferentes cuestionarios o encuestas de evaluación de la dieta individual.

✓ Cuestionario de Frecuencia de consumo de alimentos

Este método tiene por objeto conocer la frecuencia de consumo de un alimento o grupo fundamental de alimentos.

Se compone de dos partes bien diferenciadas: un listado de alimentos (en torno a 100) y una sección en la que se recoja la frecuencia con la que se consume regularmente dicho alimento. El cuestionario utilizado era además semicuantitativo, lo que supone la inclusión de una tercera sección en la que se exponen las raciones o porciones estándar de referencia para cada alimento.

La información se recoge de forma retrospectiva.

Se ha utilizado ampliamente para estimar patrones de consumo alimentario individuales o colectivos, para poner de manifiesto relaciones entre alimentación y salud en función del nivel de consumo (bajo, moderado o alto).

Se trata de un método sencillo, fácil de cumplimentar, barato y su carácter estructurado permite su codificación y posterior tratamiento estadístico de los datos. No altera el patrón de consumo del sujeto entrevistado. Entre sus limitaciones encontramos que depende de la memoria y capacidad de síntesis de la persona encuestada (Yago et al, 2010). Anexo 2.

✓ Registro alimentario de 3 días:

Es un método de evaluación de la ingesta de alimentos, autocumplimentado de forma prospectiva.

Se le indica al paciente que recoja la totalidad de la ingesta de tres días consecutivos, incluyendo entre ellos algún día festivo, por la repercusión que ello suele tener en la ingesta y de cara a reflejar de forma más certera la ingesta habitual.

El encuestado debe recoger toda la ingesta, incluidas las bebidas, ya sea en las comidas estipuladas (desayuno, comida, merienda y cena) o a modo de aperitivos, snacks.

Se le solicita que se especifique la cantidad ingerida de cada alimento mediante el empleo de medidas caseras, preferiblemente suyas. Asimismo en caso de incluir un plato cocinado, por ejemplo, estofado de lentejas, se le pide que especifique los ingredientes que suele utilizar en la elaboración del plato final.

Al igual que el anterior es fácil y barato. A diferencia del anterior, por su carácter prospectivo, no se ve afectado por el sesgo de la memoria.

Como limitaciones podemos señalar el hecho de que el entrevistado debe autocumplimentarlo en domicilio, que exige cierta dedicación por la duración de la recogida y que la realización del mismo puede afectar a la ingesta que el sujeto realice en las 72h que dura el cuestionario.

Permite conocer de forma quizás más completa que el anterior el patrón alimentario de un sujeto. Anexo 3.

#### ✓ Diario de trasgresiones dietéticas

Junto con los cuestionarios anteriores en todas y cada una de las visitas de la fase experimental el sujeto debía entregar un cuaderno en el que se recogían las trasgresiones dietéticas que hubieran tenido lugar desde la última visita. Anexo 4.

En base a este cuaderno el investigador junto con el sujeto participante establecían de forma conjunta un análisis cualitativo y cuantitativo de las trasgresiones con el objetivo de comprender la relevancia para la salud de las mismas y promover la toma de decisiones para minimizarlas y adquirir hábitos más saludables.

### **9.5. Cuestionario de hábitos de vida**

Con la idea de valorar de forma integral y global los hábitos de vida de la población de estudio se utilizó el cuestionario de hábitos alimentarios para pacientes con sobrepeso y obesidad desarrollado por Castro Rodríguez (Castro et al, 2010).

Este cuestionario consta de 37 preguntas agrupadas en 8 bloques y una pregunta final a modo de resumen en la que el sujeto hace una valoración cualitativa personal de su propia dieta.

Estos bloques de preguntas exploran dominios distintos de la dieta, a saber, frecuencia de consumo de los principales grupos de alimentos, grado de autocontrol de la ingesta, preocupación por la composición de los alimentos y/o su valor calórico, consumo de alimentos ricos en carbohidratos y proteínas, consumo de dulces, ingesta emocional, práctica de ejercicio regular y consumo de alcohol.

El sujeto encuestado tiene 5 opciones de respuesta: nunca, pocas veces, algunas veces, muchas veces, siempre. En el caso del consumo de alcohol las respuestas posibles son nunca, una vez al mes, una vez en semana, varias veces a la semana y a diario. Las respuestas se puntúan del 1-5, ambos inclusive, según la concordancia de las mismas con el patrón de hábitos considerado saludable. Posteriormente, se hace el sumatorio y finalmente la media, de forma que aquellos sujetos con hábitos de vida más saludables son los que mayor puntuación obtienen en el cuestionario. Anexo 5

Este cuestionario nos permitió dirigir los cambios de hábitos de vida de forma gradual durante la duración del estudio, de forma que el sujeto tras una primera puntuación al inicio del estudio recibiese educación nutricional dirigida a fomentar su motivación al cambio.

#### **9.6. Patrón de actividad física.**

Para valorar del Patrón de actividad física de cada sujeto a lo largo del estudio se empleó la versión corta del “Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ, en sus siglas inglesas)” validado en población española (USA Spanish version translated 3/2003 - Short last 7 days self-administered version of the IPAQ – Revised August 2002).

El cuestionario consta de 7 preguntas, si bien, dependiendo de lo que se conteste en la primera pregunta se sigue respondiendo en orden consecutivo o se salta a otra pregunta directamente para continuar el cuestionario. Anexo 6

Finalmente el test nos ofrece los siguientes resultados

✓ Información cuantitativa del cuestionario IPAQ:

Se calculó la Tasa de Metabolismo Energético (MET) Total para cada paciente en función de su actividad física mediante la aplicación de la fórmula:

MET total minutos/semana= MET por actividad x minutos de actividad/día x días a la semana de la semana de dicha actividad.

✓ Información cualitativa del cuestionario IPAQ:

El patrón de actividad física se clasifica en tres categorías:

– Baja actividad física:

No se realiza actividad física o se registra algo de actividad física que no reúne los criterios de las categorías moderada y alta.

– Actividad física moderada.

Realización de 3 o más días de actividad vigorosa al menos durante más de 20 minutos.

5 o más días de actividad física moderada y/o caminar al menos 30 minutos al día.

5 o más días de cualquier combinación de actividad moderada o vigorosa, caminar.

Total MET  $\geq$  600 min/semana.

– Actividad física alta/ intensa.

Actividad vigorosa al menos 3 días/semana y acumular por lo menos TOTAL MET  $\geq$  1500 min/semana.

7 o más de cualquier combinación de caminar, actividad moderada o vigorosa con un TOTAL MET  $\geq$  3000 min/semana

### **9.7. Inventario de Depresión de Beck**

Para la evaluación de los efectos potenciales de la intervención con ácidos grasos Omega-3 sobre la sintomatología de la depresión mayor, se utilizó la versión Norteamericana del Inventario de Depresión de Beck.

Este cuestionario contiene 21 bloques de enunciados que expresan estados de ánimo frente a determinadas circunstancias a las que el sujeto entrevistado ha de responder señalando aquella alternativa de respuesta en cada bloque que mejor se ajuste a su realidad en el momento de realizarla.

Como aconsejan sus autores una de las preguntas del cuestionario original se excluyó del cuestionario utilizado por estar ésta referida a la exploración de síntomas anorexígenos, de ahí que no se incluyera el puntaje en esta pregunta en el conteo final. Anexo 7

Posteriormente se le asigna una puntuación del 0 al 3 a cada una de las respuestas señaladas en función de la severidad que, con respecto a la depresión, refleje la respuesta.

Las categorías de severidad en este cuestionario se reflejan en la Tabla 6PyM

<b>Tabla 6PyM: Clasificación de la severidad tras aplicación del Inventario de Depresión de Beck</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Severidad</b>
<b>0-9 puntos</b>	Estado no depresivo
<b>10-15 puntos</b>	Depresión media
<b>16-23 puntos</b>	Depresión moderada
<b>24-63 puntos</b>	Depresión severa

### **9.8. Test de saciedad y motivación al comer**

Para evaluar la motivación y la saciedad individual al producto, cada sujeto valoró el producto consumido a través de una escala visual analógica en base a 5 preguntas que se detallan a continuación. Ver Figura 4PyM

¿Cómo de intenso es su deseo de comer en este momento?

¿Cuánta hambre siente en estos momentos?.

¿Cómo de saciado se siente en estos momentos?.

¿Cuánta comida cree que podría comer en estos momentos?

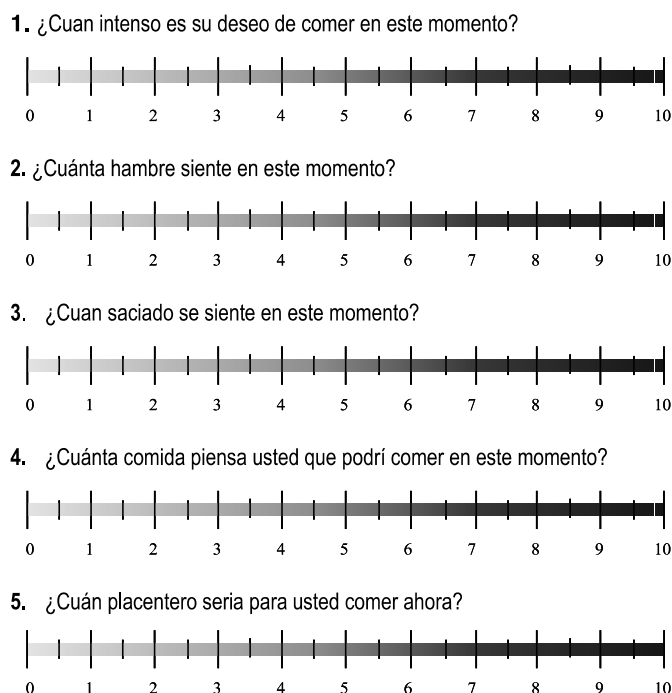
¿Cómo de placentero sería para usted comer en esos momentos?

El cuestionario se realizó en las visitas inicial (V1) y final (V3). En cada una de las visitas el cuestionario se respondió en 4 ocasiones, a saber:

- Antes de la comida, con el plato de alimento la a la vista;
- Inmediatamente después de la comida, de acuerdo con el deseo de seguir comiendo;
- Transcurridos 60 minutos, de acuerdo con el deseo de volver a comer.
- Transcurridos 90 minutos, de acuerdo con el deseo de volver a comer.



Figura 4PyM: Escala analógica de valoración de saciedad



Para ello se sirvió una comida estandarizada que se recoge en la Tabla 7PyM

**Tabla 7PyM: Comida estándar para la realización del test de saciedad**

- ✓ 200 g de verduras aliñadas con 10 ml del aceite asignado.
- ✓ 150 g de filete de pollo a la plancha.
- ✓ 60 g de pan.
- ✓ 150 g de una pieza de fruta
- ✓ 500 ml de agua.

### 9.9. Análisis sanguíneos.

Las determinaciones analíticas se realizaron en dos momentos puntuales del estudio correspondientes a las visitas inicial (V1) y final (V3), reflejando por tanto, la situación para dichos parámetro antes y el después de la intervención. En situación basal y final se determinaron en ambos grupos de intervención AE y AP los siguientes perfiles:

- ✓ Parámetros indicadores de inflamación (adiponectina, TNF $\alpha$ , PAI 1, PCR, fibrinógeno).

- ✓ Hemograma básico y Bioquímica general (Creatinina, Urato)
- ✓ Perfil lipídico (Col-t, LDL, HDL, TG, ApoB, ApoA1, ApoE), ácidos grasos libres en plasma (FFA) y betahidroxibutirato
- ✓ Parámetros hormonales (leptina, Grelina)
- ✓ Parámetros indicadores de estrés oxidativo (capacidad antioxidante del plasma (FRAP) y peroxidación lipídica (TBARS)).
- ✓ Parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa: glucemia, insulina basal, HbA1c (en diabéticos), índice HOMA.
- ✓ Análisis de la composición lipídica de las membranas de los hematíes.

Las extracciones se hicieron en su totalidad el Laboratorio de Extracciones del Hospital Universitario La Paz, por el personal competente designado para ello y siguiendo práctica clínica habitual.

A los sujetos del estudio se le indicó que acudieran por la mañana temprano tras de ayuno de 12 horas. Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción de la vena cubital en fosa antecubital.

La sangre extraída se distribuyó en distintos tubos siguiendo la práctica habitual del laboratorio.

Tubos EDTA 2K, como anticoagulante para el análisis posterior de los parámetros hematológicos e índices eritrocitarios.

Tubos sin anticoagulante para la posterior obtención del suero. Tras la obtención del suero, las muestras se mantuvieron en congelación, hasta alcanzar -40°, conservando esta temperatura hasta el momento de análisis.

#### Particularidades de las determinaciones:

Las determinaciones bioquímicas rutinarias se realizaron en el Departamento de Bioquímica del Hospital Universitario La Paz usando un auto analizador Olympus AU 5400 (Izasa) (glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL) y en un nefelómetro BNII (Siemens) (proteína transportadora de retinol y proteína C reactiva). Las alícuotas de las muestras fueron etiquetadas de acuerdo a un código numérico y conservadas adecuadamente a -20°C o -70°C según corresponda.

Las determinaciones hematológicas se realizaron mediante autoanalizador ABX Pentra 120 (Horiba).

Otras determinaciones:

- ✓ Determinación de adiponectina: Se empleó el Kit para determinación de adiponectina humana comercializado como AviBion Human Adiponectin ELISA Kit con referencia Adip025. La cuantificación de adiponectina se hace mediante inmunofluorescencia y se mide en nanogramos/ml.
- ✓ Cuantificación de PCR: se cuantificó mediante inmunonefelometría utilizando para ello anticuerpos monoclonales.
- ✓ Determinación de TNF- $\alpha$ : Se empleó el kit HADK1MAG-61K MILLIPEX<sub>MAP</sub> Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 que utiliza tecnología de Luminex. Se expresa en pg/ml
- ✓ Determinación de PAI: Se empleó el kit HADK1MAG-61K MILLIPEX<sub>MAP</sub> Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 que utiliza tecnología de Luminex. Se expresa en ng/ml.
- ✓ Determinación de leptina, IL-6 y Grelina total: Para ello se empleó el Kit: Human Metabolic Hormone Panel. Kit Protocol 96 Well Plate Assay HMH-34K, basado en la tecnología de Luminex. Este kit nos permitió cuantificar de forma simultanea leptina, IL-6 y Grelina total. La unidad de leptina se expresa en ng/ml, IL-6 y Grelina total en pg./ml
- ✓ Parámetros de estrés oxidativo: el total de peróxidos en plasma se determinó a través de la cuantificación de las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico expresado en micromoles de mEq de Malondialdehído/ml. La capacidad antioxidante del plasma se analizó mediante FRAP, expresando el resultado como micromoles de equivalentes TROLOX.
- ✓ Insulina basal e índice HOMA  
La cuantificación de insulina se hizo en condiciones basales. Se tomó como referencia de normalidad 3-25 microunidades/ ml.

Para el índice HOMA se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Glucosa basal} \times \text{Insulina basal}}{22.5}$$

✓ Composición lipídica de las membranas de los hematíes .

Para el análisis de la composición lipídica en la membrana de los hematíes la sangre extraída tras 12 h de ayuno se recogió en tubos con EDTA. Mediante centrifugación de la muestra a 3,000 × g for 10 min at 4°C se separa el plasma del sedimento correspondiente a las membranas de los hematíes. Este sedimento se almacenó a -80° hasta su análisis.

Para el análisis lipídico se toman 500mg de las muestras correspondientes a los sedimentos y se calientan hasta alcanzar 37°. Los metil-ésteres de los ácidos grasos (FAME) se obtienen por transesterificación directa. Para ello, se añaden 3 ml de ácido sulfúrico al 10% en metanol, se vuelve a calentar la muestra hasta los 98 grados durante 30 minutos. Tras ello, se añade 1 mL hexano y 6 % w/v Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Finalmente tras la centrifugación a 3000rpm durante 5 minutos, los metil-ésteres de ácidos grasos obtenidos (5microlitros) son introducidos en una columna capilar 100m CPsil-88 (film 100m x 0,25mm i.d.x 0.2µm espesor) (Chrompack, Middelburg, Netherlands) usando un cromatógrafo de gas 6890 AGILENT (Palo Alto, CA, USA) con detectores FID-MS (AGILENT 5973N). Las condiciones de temperatura del programa se mantuvieron en consonancia con lo descrito por Rodríguez Alcalá et al. Como estándar de control cualitativo y cuantitativo se utilizó una grasa anhidra de leche (Referencia del material BCR-164; Fedelco Inc, Madrid, España) y Supelco FAME MIX 37 (Sigma, St Louis MO) respectivamente.

#### 9.10. Valoración del cumplimiento

La adherencia al producto y por tanto el cumplimiento del tratamiento asignado se evaluó mediante:

- ✓ La revisión del Cuaderno de registro de consumo del producto que los sujetos del estudio debían cumplimentar diariamente durante las 8

semanas de la intervención. Este cuaderno se revisaba en la visita 2 y finalmente, se entrega en la visita 3, correspondiente al final del estudio  
Anexo 8

- ✓ La cuantificación del remanente del producto entregado en la visita final.  
junto con el remanente de producto asignado en la visita final (V3).

Se consideró incumplimiento la toma de <80% del producto asignado. El incumplimiento se consideró criterio de retirada.

#### 9.11. Valoración de la tolerancia a los productos de la intervención

La tolerancia al producto asignado fue evaluada mediante un registro de efectos adversos que los sujetos entregaron en la visita final (V3). Los efectos relacionados con la falta de tolerancia se recogieron en el cuestionario de tolerancia al producto en el cual se detallaban en su mayoría síntomas pertenecientes a la esfera digestiva. Anexo 9

#### 9.12. Percepción sensorial de los productos

En la visita final (V3) se valoró la percepción sensorial del producto asignado por parte de los participantes del estudio mediante un cuestionario de percepción sensorial y gustativa.

El paciente debía responder a 4 preguntas asignando una puntuación de 0 a 100 representando el 0 la peor puntuación desde el punto de vista sensorial y 100 la más alta. Tabla 9

Tabla 9M: Percepción sensorial del producto		
	Puntuación	Puntuación 0-100
¿Con qué ganas suele tomar el producto?	0= ningunas ganas 100= muchísimas ganas	
¿Qué te parece el sabor del producto?	0= muy malo 100 = muy bueno.	
¿Qué te parece el olor del producto?	0= muy malo 100 = muy bueno	
¿Qué te parece la consistencia del producto?	0= muy malo 100 = muy bueno	
Total puntuación		

#### **9.13. Registro de acontecimientos adversos.**

Durante la totalidad del tiempo que duró este estudio de intervención se supervisaron los cambios en el estado de salud que el sujeto pudiera llegar a experimentar como consecuencia de estar tomando el producto aleatoriamente asignado. Cualquier acontecimiento adverso que comunicase el sujeto del estudio al investigador se registró en el cuaderno de recogida de datos así como la fecha de inicio y fin, su duración, intensidad y severidad.

El investigador principal es la persona designada para valorar la posible relación del efecto adverso con la toma del producto de la intervención y las acciones a poner en marcha a partir de la comunicación del efecto adverso.

#### **9.14. Valoración de la seguridad del producto**

Los datos recogidos en el cuestionario de tolerancia al producto, el registro de efectos y eventos adversos, los motivos de abandono y los resultados de la intervención tras levantar el doble ciego serán las fuentes para establecer los criterios de seguridad del producto.

### **10. Tratamiento estadístico de los datos.**

La recogida de la totalidad de los datos referentes al estudio se realizó por personal cualificado, de forma prospectiva, iniciándose y concluyendo en Mayo de 2011.

Se creó una base de datos exclusiva y específica que contaba con el aval del Hospital y el compromiso de confidencialidad y protección de los datos del equipo de investigación que posteriormente se utilizó para el análisis de los mismos.

Todos los datos del estudio fueron codificados y procesados con el paquete estadístico SPSS® (versión 15.0 para Windows). Para localizar los posibles errores cometidos durante el proceso de entrada de los datos, se procedió a su depuración tres veces. No se eliminaron los datos que se alejaban más de dos desviaciones estándar de la media (excepto los datos atípicos) en las distribuciones asimétricas, por entender que refleja datos reales de la muestra. Los datos se presentan como media y desviación estándar ( $X \pm DS$ ). A partir de los resultados obtenidos, se realizaron los cálculos de:

- ✓ Media aritmética
- ✓ Desviación típica
- ✓ Percentiles
- ✓ Descriptivos
- ✓ Frecuencias

Los resultados se presentan para el total del colectivo y para los siguientes grupos en función del tratamiento (Aceite Funcional y Aceite Control):

- ✓ Inicio, Fin y Diferencia
- ✓ Varones y Mujeres
- ✓  $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$  y  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$
- ✓ Pérdida de Masa Grasa  $< \text{Percentil } 50$  y Pérdida de Masa Grasa  $\geq \text{Percentil } 50$
- ✓ Colesterol  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  y Colesterol  $< 200 \text{ mg/dL}$

Para el análisis estadístico se ha determinado:

- ✓ Para analizar la posible asociación entre dos variables cualitativas, se realizó la prueba del  $\chi^2$ , aplicando la corrección de continuidad o de Yates
- ✓ El análisis de distribución de los datos de una muestra homogénea y no homogénea, mediante la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.
- ✓ Cuando la distribución de los resultados fue homogénea (variables paramétricas) el grado de significación de las diferencias de las medias se determinó mediante el Test de la t de Student para muestras relacionadas (cuando se trató de variables pareadas) y para muestras independientes (cuando se trató de variables no pareadas).
- ✓ Cuando la distribución de los resultados fue no homogénea (variables no paramétricas) el grado de significación se determinó mediante el Test de Wilcoxon para muestras relacionadas (cuando se trató de variables pareadas) y la U de Mann-Whitney para muestras independientes (cuando se trató de variables no pareadas).
- ✓ Se realizó un Modelo Lineal General Multivariante (MLGM) para valorar las variables en función del tratamiento (Aceite Funcional vs. Aceite Control) y los factores de riesgo establecidos (ejemplo: Colesterol  $\geq 200$

mg/dL y Colesterol <200 mg/dL) como factores fijos. De este análisis se obtuvo la diferencia estadística para el modelo corregido y la interacción existente entre las variables dependientes en función de los factores fijos (ANOVA de 2 vías).

- ✓ Para el análisis posterior de las interacciones estadísticamente significativas encontradas en el MLGM se creó una variable cualitativa de interacción entre los factores fijos (grupo de tratamiento y factor de riesgo) y se realizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA de 1 vía). Para localizar el grupo de tratamiento y factor de riesgo que dio la significación de la prueba se ha realizado un análisis post hoc de comparaciones múltiples utilizando el HSD de Tukey para variables paramétricas y el T3 de Dunnett para variables no paramétricas.
- ✓ Se consideraron significativas aquellas diferencias cuya probabilidad fue superior al 5% ( $p < 0.05$ ).



## Resultados

---

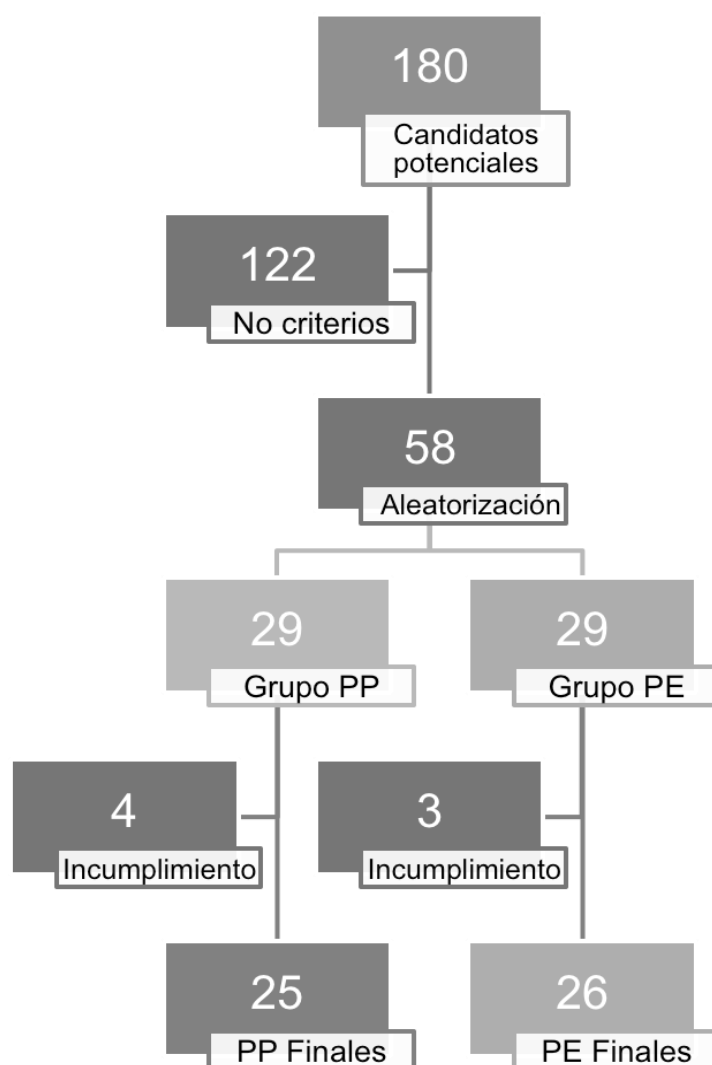


## 1. Participación final en el estudio

Del total de sujetos que recibieron la invitación para participar voluntariamente en el estudio, 58 reunieron los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión. El resto tuvieron que ser descartados bien porque no asistieran a las reuniones informativas, bien porque no reuniesen los criterios de inclusión o presentasen criterios de exclusión y/o renunciaran a la participación en el estudio.

Estos 58 sujetos fueron aleatorizados según el procedimiento descrito con anterioridad de tal forma que fueron asignados 29 sujetos a cada brazo de tratamiento [Producto placebo (PP) o producto experimental (PE)]. Ver figura 1R (Figura 1 del apartado de Resultados)

Figura 1R: Esquema de reclutamiento



A lo largo del estudio, se excluyeron un total de 7 voluntarios, de los cuales 4 pertenecían al grupo A (posteriormente identificado como PP) y 3 al grupo B (posteriormente identificado como PE). Fueron un total de 4 mujeres y 3 hombres y no se encontraron diferencias significativas entre éstos y los sujetos que continuaron con el estudio.

Los motivos por los cuales se consideró necesaria su exclusión del estudio respondieron en su totalidad a situaciones de desviación de protocolo, fundamentalmente por la no asistencia a las visitas preestablecidas en el cronograma del estudio.

No hubo ninguna retirada por incumplimiento (toma del producto <80%) y, en ningún caso, la aparición de efectos adversos graves o intolerancia al producto constituyeron la base racional de la exclusión.

Finalmente la muestra analizada incluyó a un total 51 sujetos, de los cuales 25 estaban asignados al grupo PP (producto placebo) y 26 en el grupo PE (producto experimental) 36 mujeres y 15 varones.

## **2. Características generales de la población del estudio**

Todos los sujetos pertenecían al antigua área sanitaria 5 de la Comunidad de Madrid. La cohorte final estuvo constituida por 51 sujetos, 36 mujeres y 15 hombres con una edad media de 44,6 años.

Con respecto a los hábitos tóxicos un 9,8% fumaba al inicio del estudio (5 sujetos) aunque ninguno de los fumadores declaró fumar más de 12 cigarrillos al día. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Un 51% respondió afirmativamente a la pregunta sobre el consumo de alcohol de forma habitual, refiriéndose al consumo de alcohol de baja graduación; mientras que el 21,6% de los sujetos que afirmaron beber tomaban además, de forma habitual, bebidas de alta graduación alcohólica (7 pertenecientes al grupo PP y 4 al grupo PE), no encontramos diferencias estadísticas entre grupos.

Con respecto a los antecedentes personales, el más prevalente fue el hipotiroidismo controlado (7,8%) que se distribuyó de forma homogénea en ambos grupos; seguido de la hiperlipemia (3,9%) y la hiperuricemia (3,9%).

En el caso de la hiperuricemia, la distribución por grupos fue similar. En el caso de la hiperlipemia, los dos casos estaban en el grupo PE (Producto experimental).

Ninguno de los sujetos participantes tenía conocimiento en el momento de la participación de que padeciese diabetes y/o hipertensión ni cualquier otro factor de riesgo cardiovascular.

Como tratamiento habitual, ningún sujeto estaba recibiendo tratamiento con estatinas, antidiabéticos o suplementos de omega 3.

Los tratamientos habituales más frecuentemente declarados fueron antihistamínicos, analgésicos, antigripales y hormona tiroidea.

Cuando preguntamos por los antecedentes familiares encontramos una prevalencia de diabetes de cualquier tipo del 49%, con una distribución similar entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

En el caso de los antecedentes familiares de hipertensión la prevalencia fue del 47%, para el cáncer del 74%, para los accidentes cerebrovasculares del 41% no existiendo en ningún caso antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz.

Del total de mujeres incluidas en el estudio 11 estaban en situación de menopausia, 7 en el grupo PP y 4 en el grupo PE, sin que existieran diferencias significativas entre ellas.

En lo que respecta al IMC basal, la media de la cohorte global fue de 33,7 kg/m<sup>2</sup>, siendo mayor entre las mujeres (33,85 kg/m<sup>2</sup>) que entre los hombres (33,35 kg/m<sup>2</sup>) aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En la tabla 1R (Tabla 1 del apartado de **Resultados**) puede observarse la distribución en las distintas categorías de sobrepeso y/o obesidad en la cohorte global y según los grupos de intervención. Las diferencias basales entre grupos no fueron significativas.

<b>Tabla 1R: Clasificación de la obesidad en la cohorte global</b>			
	Global (51 casos)	Producto Placebo (25)	Producto Experimental (26)
<b>Sobrepeso grado II</b>	10 casos (19,6%)	4 casos (16%)	6 casos (23%)
<b>Obesidad grado I</b>	25 casos (49%)	15 casos (60%)	10 casos (26,7%)
<b>Obesidad grado II</b>	13 casos (25,5%)	5 casos (20%)	8 casos (30,1%)
<b>Obesidad grado III</b>	3 casos (5,9%)	1 caso (4%)	2 casos (7,7%)

La circunferencia media de la cintura en los hombres fue de 111,5±5,6 cm. Ninguno de los casos varones analizados presentaba un índice de cintura <102 cm, es decir, todos los hombres incluidos en el estudio tenían una cintura de riesgo.

La distribución fue homogénea entre los dos grupos y no encontramos diferencias significativas entre grupos.

En las mujeres, la circunferencia media de la cintura fue de  $104 \pm 11,3$  cm. Todas las mujeres incluidas en el presente estudio presentaban una circunferencia de la cintura considerada de riesgo ( $>88$  cm).

Tampoco se encontraron diferencias en la circunferencia de la cintura entre las mujeres de cada uno de los grupos de intervención.

La presión arterial sistólica media de los participantes del estudio fue de  $120,86 \pm 15,5$  mmHg y la presión arterial diastólica  $75,7 \pm 9,0$  mmHg.

En esta primera determinación de la presión arterial 16 sujetos (31,3%) presentaron cifras de presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg y 7 sujetos (13,75%) presentaron cifras de presión arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg.

En la tabla 2R pueden observarse los porcentajes en que estaban presentes los distintos criterios diagnósticos para el síndrome metabólico al inicio del estudio.

**Tabla 2R: Prevalencia del Síndrome metabólico y Distribución de los factores de riesgo (criterios diagnósticos) de Síndrome Metabólico en la cohorte global y en función de la intervención.**

Criterios diagnósticos	Global
Cintura de riesgo $>102$ cm H y $>88$ cm M	(51) 100%
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl	(5) 10%
HDL colesterol $<40$ mg/dl H y $<50$ mg/dl M	(13) 25,5%
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg	(6) 12%
Glucemia basal $\geq 100$ mg/dl	(22) 42%
<b>NOTAS</b> H, Hombres; M, Mujeres. Criterios para el diagnóstico de Síndrome metabólico propuestos por la NCEP ATP III.	

Como puede observarse, el criterio más frecuente fue la cintura de riesgo, que estaba presente en el 100% de los participantes. Seguida de la glucemia basal

en ayunas por encima de 100 mg/dl que, aunque es cierto que no podemos diagnosticarlo como una glucemia basal alterada puesto que se trata de una extracción aislada, sí que nos da una idea de la situación metabólica de los participantes.

La presencia de HDL bajo fue el tercer factor más frecuente y por último la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial que apenas afectaron al 10% de la cohorte global que finalmente se incluyó en el estudio.

El 48% de los sujetos que participaron en el estudio cumplían criterios de síndrome metabólico según la NCEP ATP III



### 3. Resultados relacionados con la eficacia.

#### 3.1. Resultados de eficacia relacionados con la inflamación.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, no se encontraron diferencias significativas en lo referente a los parámetros de inflamación con las variables cuantificadas para ello. Ver Tabla 3R.

**Tabla 3R . Parámetros indicadores de oxidación e inflamación durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS)**

	Producto placebo (n=25)			Producto experimental (n= 26)		
	Inicio	Fin	Diferencia	Inicio	Fin	Diferencia
<b>PCR (mg/dL)</b>	4,4±8,2	3,7±4,2	-0,8±9	5±5,9	5,7±8,2*	0,6±5,3
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	430,4±65	443,9±80,3	13,5±73	440±87,7	443,7±75,8	3,7±49,4
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	75,8±39,8	38,7±22,8***	-37,1±40,3	83,1±55,1	62,5±53,9*	-20,7±42,9
<b>TNFα (pg/dL)</b>	4,4±1,3	4,1±1,5	-0,3±1,1	4,8±1,9	4,4±2°	-0,4±1
<b>Adiponectina (ng/ml)</b>	30726±25232	18267±11125*	-12459±22063	26931±17967	24470±17388	-2461±15100

**Notas:**

Claves para las diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (°p<0.1; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

#### **Proteína C Reactiva (PCR)**

En cuanto al valor de PCR, podemos observar que no hubo diferencias entre los dos grupos de intervención.

En cuanto a las diferencias intragrupo, el grupo que recibió el producto placebo no experimentó cambios significativos con la intervención; mientras que el

grupo del producto experimental experimentó un incremento significativo del valor de PCR con respecto al basal ( $p < 0.05$ ).

### ***Fibrinógeno***

No se observaron diferencias significativas en los valores de fibrinógeno en función de la intervención ni a nivel intragrupo.

Aunque no se observaron diferencias significativas intragrupo tras la intervención, en el grupo placebo el incremento de fibrinógeno fue superior al que cuantificamos en el grupo experimental.

### ***Factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)***

Ambos grupos experimentaron un descenso de los niveles de PAI-1 tras la intervención ( $p < 0.001$  para el descenso en grupo placebo y  $p < 0.05$  para el grupo experimental).

No se observaron diferencias significativas en los valores de PAI-1 en función de la intervención.

### ***Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )***

No se observaron diferencias significativas en los valores de TNF-  $\alpha$  en función de la intervención. Sin embargo, los participantes del grupo experimental presentaron una tendencia a reducir los niveles de TNF- $\alpha$  tras finalizar la intervención ( $p < 0.1$ ).

### ***Adiponectina***

No se encontraron diferencias significativas en función de la intervención.

En el grupo placebo, la intervención se asoció a una disminución significativa de los valores de los valores de adiponectina.

El análisis de la varianza (ANOVA) sobre los resultados de los parámetros de inflamación en función del tratamiento recibido y del sexo tampoco mostró diferencias significativas entre el producto placebo y el experimental.

El subanálisis por sexos, permitió observar que, en el grupo funcional, el descenso intragrupo observado para el factor inhibidor del plasminógeno 1 sólo

se mantuvo en los varones ( $p<0.05$ ), mientras que el grupo placebo se mantuvo para hombres ( $p<0.05$ ) y mujeres ( $p<0.01$ ).

También se observó un descenso de Adiponectina en las mujeres del grupo placebo en comparación con el basal ( $p<0.05$ ). Ver Tabla 4R

**Tabla 4R . Parámetros indicadores de oxidación e inflamación durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado ( $X\pm DS$ )**

		Producto placebo			Producto experimental		AN2
		Total	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	
<b>PCR (mg/dL)</b>	Inicio	4,9 $\pm$ 7,25	2,41 $\pm$ 2,09	5,76 $\pm$ 10,23	1,95 $\pm$ 0,89	6,02 $\pm$ 6,42	NS
	Fin	4,68 $\pm$ 6,66	1,52 $\pm$ 0,76	4,48 $\pm$ 5,05	5,88 $\pm$ 10,12	5,62 $\pm$ 7,77	NS
	Dif.	-0,22 $\pm$ 7,53	-0,88 $\pm$ 1,48	-1,28 $\pm$ 11,35	3,94 $\pm$ 10,14	-0,4 $\pm$ 2,12	NS
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	Inicio	434,77 $\pm$ 75,23	408,57 $\pm$ 71,67	438,06 $\pm$ 54,71	392,5 $\pm$ 36,98	455 $\pm$ 94,27	NS
	Fin	442,08 $\pm$ 79,11	402,14 $\pm$ 50,53	457,06 $\pm$ 91,71	425,67 $\pm$ 48,08	449,37 $\pm$ 82,91	NS
	Dif.	7,31 $\pm$ 59,97	-6,43 $\pm$ 44,41	19 $\pm$ 79,53	33,17 $\pm$ 62,89	-5,63 $\pm$ 42,06	NS
<b>PAI-1 (ng/dL)</b>	Inicio	80,65 $\pm$ 47,7	80,03 $\pm$ 32,24	77,05 $\pm$ 42,88	70,06 $\pm$ 6,73	87,26 $\pm$ 62,35	NS
	Fin	51,63 $\pm$ 43,06	36,42 $\pm$ 23,06*	41,35 $\pm$ 22,98**	39,4 $\pm$ 19,03*	69,75 $\pm$ 59,52	NS
	Dif.	-29,02 $\pm$ 42,45	-43,61 $\pm$ 43,82	-35,7 $\pm$ 40,82	-30,66 $\pm$ 22,54	-17,51 $\pm$ 47,67	NS
<b>TNF A (pg/dL)</b>	Inicio	4,54 $\pm$ 1,63	4,33 $\pm$ 0,92	4,29 $\pm$ 1,42	4,39 $\pm$ 1,74	4,88 $\pm$ 1,99	NS
	Fin	4,17 $\pm$ 1,75	3,82 $\pm$ 0,97	3,98 $\pm$ 1,56	3,46 $\pm$ 0,91	4,69 $\pm$ 2,22	NS
	Dif.	-0,37 $\pm$ 1,06	-0,51 $\pm$ 1,48	-0,31 $\pm$ 0,95	-0,93 $\pm$ 1,16	-0,19 $\pm$ 0,98	NS
<b>Adiponectina (mg/dL)</b>	Inicio	27901,13 $\pm$ 20990,06	16672,14 $\pm$ 13123,01	34328,56 $\pm$ 26279,71	19837 $\pm$ 5229,04	29172,11 $\pm$ 20018,79	NS
	Fin	21260,5 $\pm$ 14950,76	9527,14 $\pm$ 7371,42	21378,94 $\pm$ 10650,26*	17772,5 $\pm$ 4061,65	26585,05 $\pm$ 19465,31	NS
	Dif.	-6640,63 $\pm$ 18838,93	-7145 $\pm$ 12143,67	-12949,63 $\pm$ 24830,23	-2064,5 $\pm$ 7359,37	-2587,05 $\pm$ 16997,32	NS

**NOTAS**

AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo. Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ).

El análisis ANOVA sobre efecto del IMC, como indicativo de la severidad del exceso de grasa ( $\geq$  o  $< 35 \text{ kg/m}^2$ ), sobre los resultados de los parámetros inflamatorios mostró que el IMC podría explicar *per se* las diferencias iniciales de los valores de PCR ( $p<0.001$ ), fibrinógeno ( $p<0.05$ ) y TNF- $\alpha$  ( $p<0,01$ ), así como las diferencias finales de los niveles de PAI-1 ( $p<0.001$ ). Ver Tabla 5R

**Tabla 5R . Parámetros indicadores de inflamación durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado ( $\bar{X}\pm\text{DS}$ )**

		Producto Placebo		Producto Experimental		
		IMC<35	IMC $\geq$ 35	IMC<35	IMC $\geq$ 35	AN2
PCR (mg/dL)	Inicio	2,31 $\pm$ 1,71	11,37 $\pm$ 15,77	2,45 $\pm$ 1,2	9,65 $\pm$ 7,92	m <sup>000</sup>
	Fin	3,1 $\pm$ 4,49	5,58 $\pm$ 3,3	3,67 $\pm$ 6,18	9,25 $\pm$ 10,3	NS
	Dif.	0,79 $\pm$ 4,92	-5,79 $\pm$ 16,56	1,22 $\pm$ 6,28	-0,4 $\pm$ 3,07	NS
Fibrinógeno (mg/dL)	Inicio	435,95 $\pm$ 67,47	424,33 $\pm$ 60,38	396,75 $\pm$ 55,8	516,89 $\pm$ 82,75	m <sup>0</sup> i <sup>00</sup>
	Fin	443,79 $\pm$ 83,78	453,83 $\pm$ 78,59	415 $\pm$ 64,09	494,67 $\pm$ 70,43	NS
	Dif.	7,84 $\pm$ 80,19	29,5 $\pm$ 55,34	18,25 $\pm$ 44,65	-22,22 $\pm$ 48,92	NS
PAI-1 (ng/mL)	Inicio	68,69 $\pm$ 32,16	98,98 $\pm$ 61,31	66,29 $\pm$ 44,26	113,08 $\pm$ 61,99	NS
	Fin	32,29 $\pm$ 20,82***	58,67 $\pm$ 20,0	41,7 $\pm$ 26,26*	99,39 $\pm$ 7 0,95	m <sup>000</sup>
	Dif.	-36,4 $\pm$ 35,4	-40,31 $\pm$ 63,22	-24,59 $\pm$ 41,51	-13,69 $\pm$ 47,04	NS
TNF A (pg/mL)	Inicio	3,86 $\pm$ 0,73	5,5 $\pm$ 1,69	4,2 $\pm$ 1,2	5,76 $\pm$ 2,55	m <sup>00</sup>
	Fin	3,69 $\pm$ 1,00	5,17 $\pm$ 2,33	3,95 $\pm$ 1,15	5,18 $\pm$ 2,98	NS
	Dif.	-0,17 $\pm$ 0,84	-0,34 $\pm$ 1,69	-0,25 $\pm$ 1,09	-0,57 $\pm$ 1,01	NS
Adiponectina (ng/mL)	Inicio	31262,41 $\pm$ 26554,37	18245,8 $\pm$ 13780,8	29565,19 $\pm$ 17849,09	22249,89 $\pm$ 18236,44	NS
	Fin	18196,82 $\pm$ 11544,33	16468,4 $\pm$ 11906,3	26424,94 $\pm$ 18309,77*	20994,67 $\pm$ 16039,89	NS
	Dif.	-13065,59 $\pm$ 24057,15	-1777,4 $\pm$ 8785,56	-3140,25 $\pm$ 17552,22	-1255,22 $\pm$ 10190,24	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\* $p<0,05$ ; \*\*\* $p<0,001$ ). AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del IMC (m), tratamiento (t) o la

interacción de ambas (i); <sup>\*\*\*</sup>p<0.001; <sup>\*\*</sup>p<0.01; <sup>\*</sup>p<0,05; NS, no significativo.

El análisis de la varianza para la diferencia entre variables en función de la pérdida de peso (cuantificada como mayor igual y menor del P<sub>50</sub>) y el tratamiento recibido mostró significación en las cifras de fibrinógeno al inicio del estudio para la interacción entre ambas variables en el grupo del producto funcional (p<0.01). La interacción entre la pérdida de peso y el tratamiento explicaba las diferencias entre los valores basales de fibrinógeno para los sujetos que, dentro del grupo experimental, habían perdido < P<sub>50</sub> y > P<sub>50</sub>.

A nivel intragrupo, en el grupo que recibió el producto placebo se observó una disminución significativa del valor de PAI-1 tras la intervención tanto en los pacientes con pérdidas de peso inferior al P<sub>50</sub> (p<0.05) como superior a éste (p<0.01). En el grupo de la intervención, este resultado sólo se observó para los pacientes con pérdidas inferiores al P<sub>50</sub> (p<0.05). (Ver Tabla 6R)

**Tabla 6R . Parámetros indicadores de inflamación durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Placebo		Producto Experimental		
		Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	AN2
<b>PCR (mg/dL)</b>	Inicio	6,26± 12,59	3,57± 3,9	3,35± 2,33	7,19± 8,12	NS
	Fin	1,39± 0,75	5,27± 5,31	4,64± 6,56	7± 10,04	NS
	DiF.	-4,87± 12,09	1,7± 5,67	1,29± 6,76	-0,19± 2,72	NS
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	Inicio	445,8± 48,95	416,23± 66,74	402,21± 69,15a	488,1± 87,76a	i <sup>oo</sup>
	Fin	425,9± 63,38	451,46± 98,45	409,36± 57,89	487,36± 75,37	NS
	Dif.	-19,9± 47,36	35,23± 77,72	7,14± 56,47	-0,73± 40,8	NS
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	Inicio	73,2± 48,11	81,62± 32,45	81,59± 52,82	85,11± 60,32	NS
	Fin	37,48± 21,97*	41,67± 23,78**	56,91± 59,3*	69,54± 48,05	NS

	Dif.	-35,72± 38,15	-39,94± 44,37	-24,67± 31,41	-15,57± 55,59	NS
	Inicio	3,67± 0,9	4,79± 1,32	4,62± 1,53	4,93± 2,38	NS
<b>TNF A (pg/mL)</b>	Fin	3,21± 0,92	4,49± 1,45	4,08± 1,34	4,79±2,71	NS
	Dif.	-0,46± 0,92	-0,3± 1,26	-0,54± 1,13	-0,14±0,94	NS
	Inicio	27085,7± 14923,59	30392,69± 30061,71	30142,36± 20711,03	22845,36± 13576,92	NS
<b>Adiponec- tina (ng/mL)</b>	Fin	20588,7± 12641,57	15605,08± 9715,91	22582,86± 14032,92	26871,91± 21409,05	NS
	Dif.	-6497± 12490,4	-14787,62± 26621,42	-7559,5± 13818,21	4026,55± 14707,99	NS

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01).

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del porcentaje de pérdida de masa grasa (g), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>ooo</sup>p<0.001; <sup>oo</sup>p<0.01; <sup>o</sup>p<0,05; NS, no significativo.

Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05).

Por último, el ANOVA para las diferencias entre variables en función de los valores basales de colesterol y el tratamiento asignado mostró un descenso significativo de PAI-1 para ambos grupos placebo (p<0.001) y experimental (p<0.05) para aquellos pacientes con cifras de colesterol total ≥200 mg/dl (Ver Tabla 7R)

**Tabla 7R . Parámetros indicadores de inflamación durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Placebo		Producto Experimental		AN2
		C Total ≥200 mg/dL	C Total <200 mg/dL	C Total ≥200 mg/dL	C Total <200 mg/dL	
<b>PCR (mg/dL)</b>	Inicio	4,96±10,3	4,5±5,2	5,33±6,8	4,44±3,34	NS
	Fin	3,6±5	3,69±3,62	6,46±9,74	4,03±2,67	NS

	Dif.	-1,36±11,63	-0,81±2,89	1,13±6,42	-0,4±1,11	NS
	Inicio	431,27±51,83	434±79,17	428,82±93,43	463,75±73,98	NS
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	Fin	441,07±90,61	446,43±79,69	442,41±83,91	446,38±59,9	NS
	Dif.	9,8±81,1	12,43±54,08	13,59±42,91	-17,38±58,31	NS
	Inicio	77,91±41,95	76,55±38,94	79,83±43,6	90,17±77,22	NS
<b>PAI-1 (ng/dL)</b>	Fin	35,21±20,24***	47,71±27,48	57,51±46,06*	73,01±70,23	NS
	Dif.	-42,7±36,11	-28,84±54,21	-22,32±40,62	-17,15±50,27	NS
	Inicio	4±0,9	4,67±1,74	4,62±2,08	5,06±1,58	NS
<b>TNF A (pg/mL)</b>	Fin	3,74±1,32	4,33±1,65	4,17±2,31	4,86±1,28	NS
	Dif.	-0,26±0,96	-0,34±1,32	-0,44±1,07	-0,21±1,05	NS
	Inicio	32827,07± 28137,47	18612± 10391,99	28772± 20157,97	23021± 12341,61	NS
<b>Adiponec- tina (ng/mL)</b>	Fin	17476,33± 11615,2**	18506,14± 11669,67	23854,24± 13845,74	25778,63± 24405,42	NS
	Dif.	-15350,73± 24089,37	-105,86± 11744,7	-4917,76± 13706,36	2757,63±1 7509,58	NS

AN2: ANOVA de 2 vías: NS, no significativo; Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

### 3.2. Resultados de eficacia relacionados con el perfil de lípidos plasmáticos

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra

enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, en lo referente al perfil lipídico, encontramos diferencias significativas en la ratio Apo B/Apo A-1 ( $p<0.05$ ). El resto de variables lipídicas estudiados no mostraron diferencias significativas en función de la intervención. Ver Tabla 8R

**Tabla 8R . Parámetros del metabolismo de los lípidos plasmáticos durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X $\pm$ DS)**

	Producto placebo (n=25)			Producto Funcional (n=26)		
	Inicio	Fin	Diferencia	Inicio	Fin	Diferencia
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	214,3 $\pm$ 33,7	203,5 $\pm$ 30,3*	-10,7 $\pm$ 25	221,3 $\pm$ 37,1	205,2 $\pm$ 32,6***	-16,1 $\pm$ 20,4
<b>HDL (mg/dL)</b>	53,8 $\pm$ 14,1	47,5 $\pm$ 10***	-6,3 $\pm$ 7,5	56,9 $\pm$ 13,3	52,1 $\pm$ 11,6**	-4,8 $\pm$ 6,9
<b>LDL (mg/dL)</b>	138,2 $\pm$ 29,1	134,5 $\pm$ 27,6	-3,7 $\pm$ 21,6	143,2 $\pm$ 29,6	134,1 $\pm$ 25,9*	-9,1 $\pm$ 17,4
<b>TG (mg/dL)</b>	114,3 $\pm$ 35,6	112,5 $\pm$ 42,6	-1,7 $\pm$ 30,2	106,1 $\pm$ 31,5	95,3 $\pm$ 26,7*	-10,8 $\pm$ 22,9
<b>C.Total/HDL</b>	4,2 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 0,6	4 $\pm$ 0,7	4,1 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,4
<b>LDL/HDL</b>	2,7 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,4
<b>Apo A-1 (mg/dL)</b>	160,8 $\pm$ 26,4	126,8 $\pm$ 20,9***	-34 $\pm$ 16,8	169,5 $\pm$ 29,6	141,6 $\pm$ 27,7***	-27,9 $\pm$ 16,4
<b>Apo B (mg/dL)</b>	99,8 $\pm$ 18,2	96,2 $\pm$ 16	-3,6 $\pm$ 11,9	102,8 $\pm$ 20,3	94,6 $\pm$ 19,4***	-8,2 $\pm$ 10,2
<b>Apo B/Apo A-1</b>	0,6 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2***	0,1 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2**	0,1 $\pm$ 0,1†
<b>FFA</b>	80,7 $\pm$ 26,1	99,3 $\pm$ 33,9*	18,6 $\pm$ 35,5	73,7 $\pm$ 23	81,6 $\pm$ 29,5	7,9 $\pm$ 38,1
<b>NOTAS</b> FFA: ácidos grasos libres (por sus siglas en inglés Free Fatty Acids) Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (* $p<0,05$ ; ** $p<0,01$ ; *** $p<0,001$ ). Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento († $p<0,05$ )						

A nivel intragrupo, tras las 8 semanas de intervención pudimos observar cambios significativos de algunas de las variables del perfil lipídico. Así, en ambos grupos se observó una disminución significativa del Colesterol total, HDL-colesterol, ApoA y Ratio ApoB/Apo A-1.



En el caso del grupo experimental, además se observó una disminución de LDL-colesterol ( $p<0.05$ ), de los triglicéridos ( $p<0.05$ ) y de Apo B ( $p<0.001$ ) que no se observaron en el grupo que recibió producto placebo.

Y por último, en el grupo placebo, se observó una disminución significativa de los ácidos grasos libres con respecto al inicio de la intervención ( $p<0.05$ ).

El análisis de la varianza en función del sexo y del tratamiento no encontró diferencias en función del tratamiento pero si en función del sexo (Ver tabla 9R)

**Tabla 9R: Parámetros del metabolismo de los lípidos plasmáticos durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado ( $X\pm DS$ )**

		Total	Producto Placebo		Producto Funcional		AN2
			Varón	Mujer	Varón	Mujer	
<b>C. Total (mg/dL)</b>	Inicio	219,4 $\pm$ 35,52	192,83 $\pm$ 27,35	225,94 $\pm$ 32,98	211,5 $\pm$ 40,51	224,42 $\pm$ 36,61	NS
	Fin	205,06 $\pm$ 31,94	189,83 $\pm$ 37,88	210,24 $\pm$ 28,88*	197,5 $\pm$ 31,34	207,63 $\pm$ 33,49**	NS
	Dif.	-14,33 $\pm$ 23,12	-3 $\pm$ 29,62	-15,71 $\pm$ 24,86	-14 $\pm$ 20,04	-16,79 $\pm$ 20,98	NS
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	Inicio	55,79 $\pm$ 13,85	41,83 $\pm$ 7,03	59,06 $\pm$ 14,01	47 $\pm$ 10,66	60,05 $\pm$ 12,7	<b>S<sup>000</sup></b>
	Fin	50,25 $\pm$ 11,04	39,83 $\pm$ 4,62	51,24 $\pm$ 10,05***	45,33 $\pm$ 10,93	54,21 $\pm$ 11,3**	<b>S<sup>00</sup></b>
	Dif.	-5,54 $\pm$ 6,94	-2 $\pm$ 2,76	-7,82 $\pm$ 7,49	-1,67 $\pm$ 6,5	-5,84 $\pm$ 6,91	NS
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	Inicio	142,13 $\pm$ 29,12	128 $\pm$ 28,91	145,47 $\pm$ 28,69	142,33 $\pm$ 31,45	143,53 $\pm$ 29,95	NS
	Fin	134,9 $\pm$ 27,21	126,5 $\pm$ 36,58	139 $\pm$ 26,58	135,33 $\pm$ 20,47	133,74 $\pm$ 27,86*	NS
	Dif.	-7,23 $\pm$ 19,52	-1,5 $\pm$ 27,14	-6,47 $\pm$ 20,41	-7 $\pm$ 16,12	-9,79 $\pm$ 18,14	NS
<b>TG (mg/dL)</b>	Inicio	109,77 $\pm$ 34,09	115,17 $\pm$ 26,81	113,29 $\pm$ 40,73	111 $\pm$ 29,33	104,53 $\pm$ 32,72	NS
	Fin	102,38 $\pm$ 34,67	117,33 $\pm$ 50,43	107,53 $\pm$ 38,43	84,83 $\pm$ 28,56	98,58 $\pm$ 25,96	NS
	Dif.	-7,4 $\pm$ 26,21	2,17 $\pm$ 46,56	-5,76 $\pm$ 22,37	-26,17 $\pm$ 29,9	-5,95 $\pm$ 18,58	NS
<b>C.Total/ HDL</b>	Inicio	4,08 $\pm$ 0,79	4,69 $\pm$ 0,87	3,97 $\pm$ 0,85	4,54 $\pm$ 0,44	3,82 $\pm$ 0,68	<b>S<sup>00</sup></b>
	Fin	4,21 $\pm$ 0,82	4,87 $\pm$ 1,35	4,2 $\pm$ 0,68	4,46 $\pm$ 0,69	3,93 $\pm$ 0,69	NS
	Dif.	0,13 $\pm$ 0,45	0,18 $\pm$ 0,62	0,23 $\pm$ 0,46	-0,08 $\pm$ 0,45	0,1 $\pm$ 0,39	NS

<b>LDL/ HDL</b>	Inicio	2,66± 0,69	3,12± 0,78	2,59± 0,76	3,05± 0,38	2,46± 0,61	NS
	Fin	2,79± 0,73	3,27± 1,2	2,79± 0,6	3,08± 0,64	2,55± 0,62	NS
	Dif.	0,13± 0,45	0,18± 0,62	0,23± 0,46	-0,08± 0,45	0,1± 0,39	NS
<b>Apo A-1 (mg/dL)</b>	Inicio	166,17±2 8,33	138,67± 13,68	170,94± 25,66	148,33± 19,88	176,21± 29,38	<b>s<sup>oo</sup></b>
	Fin	134,83± 25,88	110,33± 14,01	133,47± 21,44	128± 27,1	145,95± 27,1	<b>s<sup>o</sup></b>
	Dif.	-31,33± 16,72	-28,33±1 9,08	-37,47± 15,61	-20,33± 13,75	-30,26±1 6,72	NS
<b>Apo B (mg/dL)</b>	Inicio	102,13± 19,18	94,17± 17,45	103,94± 18,44	99± 17,29	104± 21,45	NS
	Fin	95,48± 18,09	91,33± 22,53	98,24± 14,97	92± 11,26	95,42± 21,5	NS
	Dif.	-6,65± 10,99	-2,83± 13,33	-5,71± 11,5	-7± 8,53	-8,58± 10,88	NS
<b>ApoB/ Apo A-1</b>	Inicio	0,63± 0,13	0,68± 0,14	0,62± 0,14	0,67± 0,08	0,6± 0,13	NS
	Fin	0,73± 0,18	0,83± 0,22**	0,75± 0,16***	0,74± 0,15	0,67± 0,17**	NS
	Dif.	0,1± 0,11	0,15± 0,15	0,13±0,1	0,07± 0,09	0,07± 0,11	NS
<b>FFA</b>	Inicio	77,66± 24,24	64,95± 20,82	86,26± 25,96	57,28± 10,65	80,42± 22,64	<b>s<sup>oo</sup></b>
	Fin	90,21± 32,85	79,72± 34,24	106,19± 31,98*	87,12± 51,16	80,19± 21,66	NS
	Dif.	12,54± 37,21	14,77± 29,31	19,93± 38,21	29,84± 55,06	-0,23± 30,18	NS
<b>NOTAS:</b> <b>AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del sexo (s), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>oo</sup> p&lt;0.001; <sup>o</sup> p&lt;0.01; * p&lt;0,05; NS; no significativo. Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p&lt;0,05; **p&lt;0,01; ***p&lt;0,001).</b>							

A nivel intragrupo, en el grupo experimental se observó una disminución significativa del colesterol total en el grupo de las mujeres ( $p<0.01$ ). Las mujeres partían de mejores cifras de HDL al inicio del estudio y disminuyeron tras la intervención tanto en el grupo placebo ( $p<0.001$ ) como en el grupo experimental ( $p<0.01$ ).

La ratio C.Total/HDL consecuentemente, fue menor entre las mujeres ( $p<0.01$ ). En las mujeres Apo A-1 fue significativamente mayor al inicio ( $p<0.05$ ) en comparación con los hombres y también lo fue al final del estudio ( $p<0.05$ ).

Los hombres del grupo experimental no presentaron cambios significativos en lo que respecta al perfil lipídico tras la intervención.

En el grupo del producto placebo, tras la intervención se observó una disminución significativa del colesterol total ( $p<0.05$ ) y del colesterol HDL ( $p<0.001$ ), pero sólo en el grupo de las mujeres. La Ratio Apo B/Apo A-1 aumentó tanto en hombres como en mujeres al final de la intervención ( $p<0.01$  y  $p<0.001$  respectivamente).

En la tabla 10R se muestran los resultados del análisis para la varianza para dos variables: en función del IMC y del tratamiento.

**Tabla 10R. Parámetros del metabolismo de los lípidos plasmáticos durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado ( $X\pm DS$ )**

		Producto Placebo		Producto Funcional		
		IMC<35	IMC≥35	IMC<35	IMC≥35	AN2
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	Inicio	223±34,29	201,17±34,91	224,19±41,42	216,22±29,59	NS
	Fin	208,71±29,8*	194,17±28,4*	203,88±36,47** *	207,56±26,3*	NS
	Dif	-14,29±21,32	-7±21,15	-20,31±19,77	-8,67±20,37	NS
<b>HDL (mg/dL)</b>	Inicio	56,71±15,46	48,5±14,96	58,31±15,4	54,44±8,69	NS
	Fin	50±10,06**	43,33±9,81	52,75±13,71*	50,89±7,22	NS
	Dif	-6,71±7,82	-5,17±8,47	-5,56±7,99	-3,56±4,59	NS
<b>LDL (mg/dL)</b>	Inicio	145,29±28,72	128,5±29,94	145,56±33,71	139,11±21,83	NS
	Fin	137,88±28,42	129,67±27,14	133,69±30,25*	134,89±17,1	NS
	Dif	-7,41±16,62	1,17±17,81	-11,88±17,75	-4,22±16,55	NS
<b>TG (mg/dL)</b>	Inicio	105,06±29,49	138,5±28,34	101,88±30,56	113,56±33,48	NS
	Fin	104,06±35,07	127,17±33,34	87,63±22,48*	108,89±29,35	NS
	Dif	-1±29,96	-11,33±28,41	-14,25±24,27	-4,67±19,95	NS
<b>C. Total/HDL</b>	Inicio	4,12±0,89	4,29±0,89	3,99±0,83	4±0,41	NS

	Fin	4,29±0,82	4,62±0,78	4,03±0,86	4,1±0,37	NS
	Dif	0,17±0,4	0,33±0,54	0,03±0,45	0,1±0,31	NS
	Inicio	2,71±0,78	2,77±0,78	2,62±0,72	2,58±0,37	NS
LDL/HDL	Fin	2,85±0,74	3,09±0,7	2,68±0,79	2,67±0,32	NS
	Dif	0,17±0,4	0,33±0,54	0,03±0,45	0,1±0,31	NS
	Inicio	163,88±28,48	158,67±24,43	170,31±31,97	168,11±26,67	NS
Apo A-1 (mg/dL)	Fin	130,88± 20,74***	117,67± 24,72***	141,69± 30,59***	141,56± 23,24***	NS
	Dif	-33±18	-41±11,17	-28,63±17,74	-26,56±14,49	NS
	Inicio	102±17,57	99,67±22,02	103,38±23,07	101,78±15,36	NS
Apo B (mg/dL)	Fin	96,53±16,25	96,17±20,53	94,69±21,45**	94,44±16,23	NS
	Dif	-5,47±9,77	-3,5±17,29	-8,69±9,99	-7,33±11,17	NS
	Inicio	0,64±0,13	0,64±0,14	0,62±0,14	0,61±0,07	NS
Apo B/ Apo A-1	Fin	0,75±0,15***	0,84±0,15*	0,7±0,2*	0,67±0,1	NS
	Dif	0,12±0,09	0,2±0,1	0,08±0,11	0,06±0,09	NS
	Inicio	80,23±25,07	82,02±25,07	73,03±21,06	78,13±26,06	NS
FFA	Fin	95,31±31,06	110,54±31,06	84,93±34,49	76,39±20,9	NS
	Dif	15,08±33,71	28,53±33,71	11,9±42,56	-1,75±30,47	NS
	Inicio	80,23±25,07	82,02±25,07	73,03±21,06	78,13±26,06	NS
<b>NOTAS</b> Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001). AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.						

A nivel intragrupo puede observarse como ambos grupos, experimental y placebo, independientemente del IMC de partida ( $\geq$  o  $<$  de 35 kg/m<sup>2</sup>) disminuyeron significativamente tanto sus niveles de colesterol al final del estudio, como los valores de Apo A-1.

En el grupo del producto placebo HDL-colesterol disminuyó significativamente tras la intervención, aunque sólo lo hizo en aquellos con IMC  $<35 \text{ kg/m}^2$  ( $p<0.01$ ). La ratio Apo B/Apo A-1 disminuyó de forma significativa tanto en el grupo con IMC  $<35 \text{ kg/m}^2$  ( $p<0.001$ ) como en el de IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  ( $p<0.05$ ).

En el grupo experimental, los sujetos en el grupo de IMC  $<35 \text{ kg/m}^2$  experimentaron una descenso significativo en los niveles de HDL-col ( $p<0.05$ ), LDL-C ( $p<0,05$ ) y triglicéridos ( $p<0.05$ ), así como un descenso de Apo B ( $p<0.01$ ) y un aumento de la ratio Apo B /Apo A1 ( $p<0.05$ ).

En la tabla 11R se muestran los resultados del análisis de la varianza para dos variables en función de la pérdida de peso ( $< \text{o } \geq P_{50}$ ) y del tratamiento asignado.

**Tabla 11R. Parámetros del metabolismo de los lípidos plasmáticos durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado ( $\bar{X} \pm \text{DS}$ )**

		Producto Placebo		Producto Funcional		
		Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	AN2
<b>C. Total (mg/dL)</b>	Inicio	226,09 $\pm$ 26,17	209,15 $\pm$ 38,21	223,36 $\pm$ 42,5	218,73 $\pm$ 30,79	NS
	Fin	212,55 $\pm$ 25,64*	198,15 $\pm$ 34,85	203,64 $\pm$ 32,82**	207,18 $\pm$ 33,89	NS
	Dif.	-13,55 $\pm$ 17,46	-11 $\pm$ 31,53	-19,71 $\pm$ 22,05	-11,55 $\pm$ 17,97	NS
<b>HDL (mg/dL)</b>	Inicio	57,36 $\pm$ 12,6	51,46 $\pm$ 15,8	55,43 $\pm$ 15,79	58,82 $\pm$ 9,66	NS
	Fin	50,55 $\pm$ 9,13*	45,54 $\pm$ 10,87**	49,43 $\pm$ 12,15*	55,45 $\pm$ 10,55*	NS
	Dif.	-6,82 $\pm$ 7,32	-5,92 $\pm$ 6,75	-6 $\pm$ 8,53	-3,36 $\pm$ 4,01	NS
<b>LDL (mg/dL)</b>	Inicio	149,09 $\pm$ 20,63	133,46 $\pm$ 32,96	146,79 $\pm$ 33,92	138,73 $\pm$ 23,96	NS
	Fin	142,64 $\pm$ 20,73	128,92 $\pm$ 33,45	136,93 $\pm$ 26,33	130,55 $\pm$ 26,1	NS
	Dif.	-6,45 $\pm$ 15,38	-4,54 $\pm$ 25,99	-9,86 $\pm$ 19,09	-8,18 $\pm$ 15,81	NS
<b>TG (mg/dL)</b>	Inicio	106,91 $\pm$ 47,74	121,85 $\pm$ 23,9	106 $\pm$ 22,05	106,18 $\pm$ 41,77	NS
	Fin	108,09 $\pm$ 41,15	118,69 $\pm$ 47,36	86,64 $\pm$ 19,86**	106,27 $\pm$ 30,94	NS
	Dif.	1,18 $\pm$ 21,95	-3,15 $\pm$ 38,44	-19,36 $\pm$ 21,96	0,09 $\pm$ 19,89	NS
<b>C. Total /HDL</b>	Inicio	4,07 $\pm$ 0,84	4,27 $\pm$ 0,94	4,17 $\pm$ 0,75	3,77 $\pm$ 0,57	NS

	Fin	4,27±0,54	4,54±1,15*	4,25±0,73	3,8±0,63	NS
	Dif.	0,19±0,49	0,27±0,5	0,08±0,46	0,03±0,33	NS
LDL/ HDL	Inicio	2,72±0,75	2,75±0,8	2,76±0,66	2,41±0,5	NS
	Fin	2,88±0,52	2,97±0,97	2,89±0,67	2,42±0,55	NS
	Dif.	0,19±0,49	0,27±0,5	0,08±0,46	0,03±0,33	NS
Apo A1 (mg/dL)	Inicio	165,82±23,52	157,15±30,53	162,57±30,21	178,36±27,66	NS
	Fin	134,55± 22,07*	120,38± 20,04a***	131,5± 24,09***	154,55±2 7,47a***	t <sup>0,00</sup>
	Dif.	-31,27±11,53	-36,77±20,34	-31,07±20,05	-23,82±9,36	NS
Apo B (mg/dL)	Inicio	104,82±16,07	98,15±19,48	102,64±23,82	103±15,86	NS
	Fin	98,45±11,83	94,85±20,12	96,21±19,97*	92,55±19,35*	NS
	Dif.	-6,36±11,25	-3,31±12,09	-6,43±9,06	-10,45±11,57	NS
Apo B/ Apo A1	Inicio	0,64±0,12	0,64±0,15	0,64±0,13	0,59±0,1	NS
	Fin	0,74±0,11**	0,81±0,22a***	0,75±0,17***	0,61±0,14a	t <sup>0,0</sup>
	Dif.	0,1±0,09	0,16±0,12a	0,11±0,08	0,02±0,1a	t <sup>0,0</sup>
FFA	Inicio	91,37±24,18	68,81±24,85	70,77±18,7	80,08±26,75	NS
	Fin	98,95±28,53	97,71±38,45**	83,99±35,62	79,14±22,61	NS
	Dif.	7,59±33,9	28,9±33,84	13,22±42,34	-0,94±33,38	NS
NOTAS						
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).						
AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del porcentaje de pérdida de masa grasa (g), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>0</sup> p<0,05. Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05)						

En el análisis ANOVA 2 para la pérdida de peso y tratamiento encontramos diferencias significativas para Apo A-1 atribuibles al tratamiento (p<0.05) y a la interacción entre la pérdida de peso y el tratamiento (p<0.01).

Así Apo A-1 disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento y ambos grupos de pérdida de peso.

Los valores de Apo A-1 que motivaron esta diferencia fueron Apo A al final del estudio en el grupo placebo en sujetos con pérdidas de peso  $\geq P_{50}$  y para los homónimos del grupo experimental. Esta diferencia indicó que los sujetos del

grupo experimental tuvieron un descenso menor de Apo A-1 que los del grupo placebo ( $-23,82 \pm 9,36$  mg/dl equivalente al 13,35% frente a  $-36,77 \pm 20,34$  mg/dl equivalente al 23,4%). Este menor descenso de Apo A-1, junto con el de Apo B contribuyó al menor aumento de la ratio Apo B/Apo A-1 observado en el grupo experimental (Tabla 8R).

El análisis de la varianza mostró significación estadística también para la ratio Apo B/ Apo A-1 al final del estudio y para la diferencia entre el inicio y el final del estudio, en ambos casos atribuibles al tratamiento ( $p < 0.05$ ) y a la interacción entre el tratamiento y la pérdida de peso ( $p > 0.05$ ). Los valores responsables de estas diferencias, nuevamente correspondieron a aquellos que había experimentado pérdidas de peso  $\geq P_{50}$ . Así, al final del estudio el aumento de esta ratio fue mayor en el grupo placebo que en el experimental y también la diferencia entre ambas.

A nivel intragrupo el colesterol total disminuyó de forma significativa en ambos grupos en el subgrupo de sujetos con pérdidas de peso inferiores al  $P_{50}$  ( $p < 0.05$  para el grupo placebo y  $p < 0.01$  para el grupo experimental) no encontrando diferencias entre el producto experimental y el placebo.

El colesterol HDL disminuyó de forma significativa en todos los grupos, aunque sin diferencias atribuibles al tratamiento o a la interacción del tratamiento y la pérdida de peso.

Dentro del grupo experimental, aquellos sujetos que experimentaron una pérdida inferior a  $P_{50}$  experimentaron un descenso significativo de las cifras de triglicéridos tras la intervención ( $p < 0.01$ ). Esto también ocurrió para la Apo B ( $p < 0.05$ ).

En el análisis de la varianza para dos variables en función de los valores de colesterol al inicio del estudio ( $< o \geq 200$  mg/dL) y del tratamiento recibido mostró la existencia de diferencias entre los grupos experimental y placebo para el colesterol al inicio ( $p < 0.001$ ) y al final ( $p < 0.001$ ), LDL colesterol al inicio ( $p < 0.001$ ) y al final ( $p < 0.01$ ), triglicéridos al inicio ( $p < 0.05$ ), Apo B al inicio ( $p < 0.001$ ) y al final ( $p < 0.01$ ). En todos los casos, esas diferencias debieron al valor de colesterol al inicio del estudio y no al tratamiento asignado.

En el caso de Apo A al final del tratamiento esta significación además de a los valores de colesterol ( $p<0.05$ ), pudo atribuirse al tratamiento ( $p<0.05$ ). El análisis estadístico no obstante, no nos permitió establecer qué valores eran responsables de dichas diferencias.

Ver tabla 12R

**Tabla 12R. Parámetros del metabolismo de los lípidos plasmáticos durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado ( $\bar{X}\pm DS$ )**

		Producto Placebo		Producto Funcional		
		C Total $\geq$ 200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total $\geq$ 200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	AN2
<b>C. Total (mg/dL)</b>	Inicio	233,25 $\pm$ 28,57	180,86 $\pm$ 8,03	238,65 $\pm$ 32,15	184,5 $\pm$ 9,3	c <sup>000</sup>
	Fin	215,94 $\pm$ 23,35**	179,71 $\pm$ 36,06	217,12 $\pm$ 32,16***	179,88 $\pm$ 14,54	c <sup>000</sup>
	Dif.	-17,31 $\pm$ 23,03	-1,14 $\pm$ 30,98	-21,53 $\pm$ 20,55	-4,63 $\pm$ 15,36	NS
<b>HDL (mg/dL)</b>	Inicio	57,56 $\pm$ 15,28	47,71 $\pm$ 11,01	60,12 $\pm$ 14,07	50,13 $\pm$ 8,74	NS
	Fin	50,75 $\pm$ 9,91**	42,57 $\pm$ 9,13	54,18 $\pm$ 12,62**	47,63 $\pm$ 8,25	NS
	Dif.	-6,81 $\pm$ 7,55	-5,14 $\pm$ 6,04	-5,94 $\pm$ 7,44	-2,5 $\pm$ 5,35	NS
<b>LDL (mg/dL)</b>	Inicio	153,88 $\pm$ 25,16	111,29 $\pm$ 7,87	154,88 $\pm$ 28,68	118,5 $\pm$ 10,25	c <sup>000</sup>
	Fin	144,81 $\pm$ 24,41*	115 $\pm$ 30,06	142,06 $\pm$ 25,55**	117,25 $\pm$ 18,07	c <sup>00</sup>
	Dif.	-9,06 $\pm$ 17,47	3,71 $\pm$ 29,12	-12,82 $\pm$ 17,12	-1,25 $\pm$ 16,21	NS
<b>TG (mg/dL)</b>	Inicio	115,44 $\pm$ 42,01	110 $\pm$ 24,27	118,53 $\pm$ 25,86	79,63 $\pm$ 26,28	c <sup>0</sup>
	Fin	109,75 $\pm$ 37,35	110,86 $\pm$ 51,39	104,94 $\pm$ 24,39*	74,75 $\pm$ 19,26	NS
	Dif.	-5,69 $\pm$ 21,47	0,86 $\pm$ 44,73	-13,59 $\pm$ 22,18	-4,88 $\pm$ 24,69	NS
<b>C.Total/ HDL</b>	Inicio	4,26 $\pm$ 0,95	3,94 $\pm$ 0,8	4,11 $\pm$ 0,75	3,76 $\pm$ 0,53	NS
	Fin	4,4 $\pm$ 0,87	4,33 $\pm$ 1,1	4,13 $\pm$ 0,71	3,89 $\pm$ 0,74	NS
	Dif.	0,14 $\pm$ 0,42	0,39 $\pm$ 0,64	0,03 $\pm$ 0,4	0,13 $\pm$ 0,41	NS
<b>LDL/ HDL</b>	Inicio	2,85 $\pm$ 0,83	2,45 $\pm$ 0,62	2,69 $\pm$ 0,67	2,42 $\pm$ 0,45	NS
	Fin	2,97 $\pm$ 0,77	2,78 $\pm$ 0,9	2,74 $\pm$ 0,65	2,56 $\pm$ 0,68	NS
	Dif.	0,14 $\pm$ 0,42	0,39 $\pm$ 0,64	0,03 $\pm$ 0,4	0,13 $\pm$ 0,41	NS
<b>Apo A-1 (mg/dL)</b>	Inicio	168,88 $\pm$ 26,81	148 $\pm$ 23,04	177,41 $\pm$ 30,85	152,75 $\pm$ 18,96	NS
	Fin	133,56 $\pm$ 19,21***	113,43 $\pm$ 23,1***	145,94 $\pm$ 29,9***	132,5 $\pm$ 20,94**	c <sup>0t0</sup>
	Dif.	-35,31 $\pm$ 16,91	-34,57 $\pm$ 17,32	-31,47 $\pm$ 17,35	-20,25 $\pm$ 11,47	NS



	Inicio	108±17,67	86,29±8,2	111,35±19,08	84,63±5,01	c <sup>000</sup>
<b>Apo B (mg/dL)</b>	Fin	101,19±14,57*	85,57±18,08	100,82±19,2***	81,38±12,27	c <sup>00</sup>
	Dif.	-6,81±10,86	-0,71±13,49	-10,53±7,82	-3,25±13,31	NS
	Inicio	0,65±0,14	0,6±0,12	0,64±0,13	0,56±0,06	NS
<b>ApoB/ Apo A-1</b>	Fin	0,77±0,16***	0,78±0,23**	0,71±0,17**	0,64±0,17	NS
	Dif.	0,12±0,09	0,18±0,15	0,07±0,09	0,08±0,13	NS
	Inicio	85,15±24,68	70,52±28,22	74,04±23,95	76,64±20,79	NS
<b>FFA</b>	Fin	95,44±26,61	108,08±48,19*	87,64±32,4	69,55±21,3	NS
	Dif.	10,28±33,31	37,57±35,37	13,6±42,31	-7,08±25,92	NS
<b>NOTAS:</b> <b>AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función de los niveles de colesterol inicial (c), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); 000 p&lt;0.001; 00 p&lt;0.01; 0 p&lt;0,05; Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p&lt;0,05; **p&lt;0,01; ***p&lt;0,001).</b>						

A nivel intragrupo, HDL disminuyó significativamente tanto para el grupo experimental ( $p<0.01$ ) como para el grupo placebo ( $p<0.01$ ), sin diferencias significativas entre ellos.

En el grupo experimental, en aquellos con colesterol basal  $\geq 200$  mg/dl los triglicéridos disminuyeron significativamente al final del estudio ( $p<0.05$ ).

### 3.3. Resultados de eficacia relacionados con el metabolismo de la glucosa

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, en lo referente al metabolismo de la glucosa no encontramos diferencias estadísticamente significativas atribuibles al tratamiento al compararlo con placebo. Si que encontramos diferencias al final del estudio con respecto al basal en los grupos estudiados. Ver Tabla 13R

**Tabla 13R . Parámetros del metabolismo de la glucosa durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS)**

	Producto placebo (n=25)			Producto Funcional (n=26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	101,7±11,4	96,4±7,6**	-5,3±7,8	97,1±6,9	95,9±8,6	-1,2±6,8
<b>Insulina Basal (μU/mL)</b>	12,7±6,6	8,6±3,8*	-4,1±6,4	12,8±4,8	9,5±4,8***	-3,3±3,7
<b>HOMA</b>	3,2±1,7	2,1±0,9**	-1,2±1,6	3,1±1,3	2,3±1,2***	-0,8±0,9

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05;\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

En ambos grupos se produjo un descenso de la insulina basal (p<0.05 en grupo placebo y p<0.001 en grupo experimental) y del índice HOMA al final el estudio (p<0.01 en el grupo placebo y p<0.001 en el grupo experimental), sin que se encontrase significación estadística en función de la intervención.

La glucemia basal disminuyó de forma significativa en el grupo placebo al final de la intervención (p<0.01) aunque no fue significativo cuando se comparó con el grupo experimental.

El análisis de la varianza para dos variables: tratamiento y sexo mostró diferencias significativas en la insulina basal (p<0.05 ) y en la diferencia entre el basal y el final (p<0.05), así como para el índice HOMA al inicio (p<0.01), diferencias todas ellas atribuibles a la interacción entre el sexo y el tratamiento. En el caso de la insulina basal al inicio las diferencias se encontraron en el grupo placebo entre hombres y mujeres. Y en el caso de la insulina basal al final del estudio entre los varones del grupo placebo y las mujeres de ambos grupos placebo y experimental. En el caso del índice HOMA el análisis estadístico no nos permitió establecer qué valores eran responsables de dicha diferencia. Ver tabla 14R.

**Tabla 14R . Parámetros del metabolismo de la glucosa durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)			Producto Funcional (n=26)		
		Total	Varón	Mujer	Varón	Mujer	AN2
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Inicio	98,54±8,87	97±5,37	101,18±11,81	95,33±4,23	97,68±7,56	NS
	Fin	95,56±7,7	92,83±6,05*	96,06±7*	92,67±5,61	96,89±9,22	NS
	Dif.	-2,98±7,6	-4,17±7,31	-5,12±8,55	-2,67±5,68	-0,79±7,22	NS
<b>Insulina Basal (μU/mL)</b>	Inicio	12,35±5,12	17,17±5,85 <sup>a</sup>	9,94±4,01 <sup>a</sup>	10,83±1,6	13,47±5,35	i <sup>o</sup>
	Fin	9±4,26	9±4,77*	8,24±3,31	8±3,46*	10±5,11**	NS
	Dif.	-3,35±4,99	-8,17±9,79 <sup>a, b</sup>	-1,71±3,33 <sup>a</sup>	-2,83±2,56	-3,47±4,03 <sup>b</sup>	i <sup>o</sup>
<b>HOMA</b>	Inicio	3,02±1,31	4,1±1,33	2,53±1,19	2,54±0,32	3,27±1,39	i <sup>oo</sup>
	Fin	2,14±1,07	2,1±1,17*	1,95±0,79*	1,84±0,85	2,41±1,3**	NS
	Dif.	-0,88±1,24	-2±2,35	-0,58±0,94	-0,7±0,71	-0,85±1,01	NS

**NOTAS**

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del sexo (s), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i);  $\emptyset\emptyset$  p<0.01;  $\emptyset$  p<0,05; NS; no significativo; letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05); Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01).

El análisis de la varianza para el par de variables: tratamiento asignado e IMC de partida ( $\geq$  o  $<$  35 kg/m<sup>2</sup>) mostró diferencias significativas para la insulina basal al inicio y al final del estudio y del Índice HOMA al inicio y al final del estudio atribuibles en todos los casos al IMC (p<0.001).

A nivel intragrupo, los descensos de la insulina basal y del índice HOMA (p>0.05 en ambos casos para el grupo placebo y p<0.001 en ambos casos para el grupo experimental) se dieron exclusivamente en los casos con menores IMC de partida.

La tabla 15R muestra los resultados del ANOVA en función del tratamiento y del IMC de partida.

**Tabla 15R . Parámetros del metabolismo de la glucosa durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto Funcional (n=26)		
		IMC<35	IMC≥35	IMC<35	IMC≥35	AN2
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Inicio	98,29±9,8	105,17±11,62	97,56±6,32	96,33±8,17	NS
	Fin	93,82±7,05*	99,17±8,51	95,06±5,92	97,33±12,33	NS
	Dif	-4,47±8,31	-6±8,14	-2,5±5,57	1±8,51	NS
<b>Insulina (μU/mL)</b>	Inicio	10,06±4,37	16,83±6,22	10,88±2,7	16,33±5,89	m <sup>000</sup>
	Fin	7,65±3,33*	10,67±3,58	7,63±2,66***	12,89±5,95	m <sup>000</sup>
	Dif	-2,41±5,93	-6,17±6,4	-3,25±2,49	-3,44±5,41	NS
<b>HOMA</b>	Inicio	2,47±1,15	4,29±1,71	2,63±0,73	3,92±1,58	m <sup>000</sup>
	Fin	1,77±0,79*	2,6±0,89*	1,79±0,65***	3,14±1,54	m <sup>000</sup>
	Dif	-0,69±1,5	-1,69±1,66	-0,83±0,66	-0,78±1,34	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*\*p<0,001). AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del IMC (m), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>000</sup>p<0.001; NS, no significativo.

El ANOVA realizado para los pares de variables tratamiento y pérdida de peso (mayor igual o menor de P<sub>50</sub>) y tratamiento y colesterol de partida (mayor o menos a 200 mg/dl) no mostraron diferencias atribuibles al tratamiento. Ver tablas 16R y 17R.

**Tabla 16R . Parámetros del metabolismo de la glucosa y del colesterol durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto Funcional (n=26)		
		Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	AN2
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Inicio	99,82±11,5	100,54±9,73	96,86±6,55	97,45±7,63	NS
	Fin	94,27±5,16*	96±7,79*	93,86±6,3	98,45±10,61	NS
	Dif.	-5,55±8,66	-4,54±7,6	-3±6,6	1±6,72	NS
<b>Insulina (μU/mL)</b>	Inicio	9,55±3,64	14,54±6,31	12,36±3,63	13,45±6,17	NS
	Fin	7,36±2,8	9,62±4,03*	9,29±5,85**	9,82±3,19*	NS
	Dif.	-2,18±4,02	-4,92±7,51	-3,07±3,05	-3,64±4,52	NS

<b>HOMA</b>	Inicio	2,4±1,08	3,6±1,55	2,97±0,92	3,25±1,61	NS
	Fin	1,7±0,63*	2,29±0,98*	2,15±1,36**	2,44±1,05*	NS
	Dif.	-0,7±1,08	-1,31±1,82	-0,82±0,79	-0,81±1,13	NS

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01). AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

Tabla 17R . Parámetros del metabolismo de la glucosa durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)

		Producto placebo (n=25)		Producto Funcional (n=26)		AN2
		C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Inicio	99,13±10,8	102,29±10,45	97,06±7,48	97,25±5,95	NS
	Fin	94,06±7,39*	97,86±4,53	96,53±9,91	94,5±5,04	NS
	Dif.	-5,06±8,68	-4,43±7,18	-0,53±5,96	-2,75±8,63	NS
<b>Insulina Basal (μU/mL)</b>	Inicio	10,5±4,52	14,86±6,59	12,59±4,58	13,38±5,6	NS
	Fin	7,94±3,28*	9,57±4,43	8,47±3,14***	11,75±6,88	NS
	Dif.	-2,56±5,07	-5,29±8,36	-4,12±3,33	-1,63±4,07	NS
<b>HOMA</b>	Inicio	2,59±1,18	3,73±1,58	3,06±1,3	3,16±1,21	NS
	Fin	1,84±0,77*	2,32±1,08*	2,06±0,98***	2,74±1,6	NS
	Dif.	-0,75±1,28	-1,41±2	-1±0,91	-0,42±0,91	NS

#### NOTAS

AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*\*p<0,001).

### 3.4. Resultados de eficacia relacionados con el estrés oxidativo

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra

enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, no se asoció a cambios significativos de los parámetros de estrés oxidativo al compararlo con placebo. Tampoco las encontramos en la comparación entre el inicio y el final del estudio para cada uno de los grupos. Ver Tabla 18R

<b>Tabla 18R. Parámetros indicadores de oxidación durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS)</b>						
	Producto Control (n=25)			Producto Experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Diferencia	Inicio	Fin	Diferencia
<b>FRAP (μMEqT)</b>	77,1±11,5	78±13,1	0,9±7,8	72,6±13,3	73,5±13,9	0,9±6,6
<b>TBARS (μMEqMDA/mL)</b>	51,9±10,6	48,2±9,5	-3,7±11,8	49,9±6,9	52,3±19,2	2,4±19,4
<b>NOTAS</b>						
<b>FRAP: Capacidad antioxidante total del plasma. TBARS: sustancias reactivas al ácido barbitúrico.</b>						

En el análisis de la varianza para las variables sexo y tratamiento encontramos diferencias significativas en la cuantificación de la capacidad antioxidante total correspondiente al final del estudio comparado con el principio en el grupo placebo.

Las diferencias encontradas para este valor podrían ser debidas tanto al tratamiento ( $p<0,05$ ) como al sexo ( $p<0,001$ ). El valor más dispar fue la determinación final de FRAP en varones en el grupo placebo en los que la capacidad antioxidante total del plasma aumentó con respecto al basal ( $p<0,05$ ), en comparación con el resto de grupos que se mantuvieron o disminuyeron.

El resto de diferencias encontradas en el ANOVA para sexo y tratamiento fueron atribuibles al sexo. Ver Tabla 19R

**Tabla 19R . Parámetros indicadores de oxidación durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Control (n=25)			Producto Experimental (n=26)		AN2
		Total	Varón	Mujer	Varón	Mujer	
FRAP ( $\mu$ MEqT)	Inicio	74,25±12,54	88,58±12,15	72,37±9,06	81,75±13,43	68,18±10,12	s <sup>ooo</sup>
	Fin	75,22±13,28	92,67±13,43*	72,41±8,67	78,98±17,43	69,98±9,71	t <sup>o</sup> , s <sup>ooo</sup>
	Dif.	0,97±7,16	4,09±4,51	0,03±8,78	-2,77±7,85	1,79±5,99	NS
TBARS ( $\mu$ MEqMDA/ mL)	Inicio	50,89±8,68	55,59±9,03	50,34±10,57	49,2±6,22	50,15±7,45	NS
	Fin	49,98±15,1	52,74±7,19	44,89±6,3*	51,06±5,22	52,91±22,4	NS
	Dif.	-0,9±16,64	-2,85±14,11	-5,45±10,78	1,87±8,67	2,76±22,41	NS
NOTAS							
AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del sexo (s), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); ooo p<0.001; o p<0,05; NS, no significativo.; Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05).							

El análisis de la varianza en función de los pares de variables: IMC ( $\geq$  o  $<$  35 kg/m<sup>2</sup>) y tratamiento; pérdida de peso ( $\geq$  o  $<$  P<sub>50</sub>) y tratamiento y colesterol basal ( $<$  o  $\geq$  200mg/dL ) y tratamiento no mostraron diferencias significativas a favor o en contra del tratamiento cuando se comparó con placebo (Ver tablas 20R, 21R, 22R)

**Tabla 20R. Parámetros indicadores de oxidación durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
		IMC<35	IMC≥35	IMC<35	IMC≥35	
FRAP ( $\mu$ MEqT)	Inicio	75,19±11,32	81,49±12,4	74,72±12,06	65,6±10,76	NS
	Fin	76,91±12,2	80,76±14,83	73,14±13,74	70,35±9,4	NS
	Dif.	1,72±7,67	-0,72±8,49	-1,58±5,65	4,75±6,5	NS
TBARS ( $\mu$ MEqMDA/ mL)	Inicio	52,47±8,88	48,31±15,46	51,02±7,32	47,96±6,5	NS
	Fin	48,23±8,09	43,4±4,4	53,59±20,21	50,47±19,37	NS
	Dif.	-4,23±11,69	-4,9±13,07	2,57±20,25	2,5±20,22	NS

**NOTAS**  
AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

**Tabla 21R . Parámetros indicadores de oxidación durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
		C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	
<b>FRAP (μMEqT)</b>	Inicio	75,29±10,95	78,27±13,53	72,06±13,12	70,12±10,77	NS
	Fin	74,75±10,86	82,63±15,16*	71,68±14,35	73,12±6,3	NS
	Dif.	-0,55±8,65	4,36±5,24	-0,38±6,12	3±7,43	NS
<b>TBARS (μMEqMDA/mL)</b>	Inicio	52,27±9,21	51,64±13,55	50,69±7,16	48,29±7,02	NS
	Fin	48,31±8,31	45,03±5,58	55,6±22,12	45,81±10,91	NS
	Dif.	-3,96±12,99	-6,61±9,7	4,91±22,56	-2,48±11,83	NS

**NOTAS**  
AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.  
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05).

**Tabla 22R . Parámetros indicadores de oxidación durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
		Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	
<b>FRAP (μMEqT)</b>	Inicio	75,61±10,72	78,61±13,88	72,88±14,36	69,6±9,16	NS
	Fin	74,8±8,54	81,48±16,58	73,15±14,75	70,85±8,52	NS
	Diferencia	-0,81±8,03	2,87±7,65	0,27±7,85	1,25±4,91	NS
<b>TBARS (μMEqMDA/mL)</b>	Inicio	50,79±10,33	52,82±10,47	50,44±8,16	49,25±5,66	NS
	Fin	48,09±8,36	46,66±6,85	59,15±23,13	43,96±8,98	NS
	Diferencia	-2,7±13,22	-6,16±10,53	8,71±23,81	-5,3±9,17	NS

**NOTAS**  
AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.



### 3.5. Resultados de eficacia relacionados con parámetros hormonales.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, en lo referente a los parámetros hormonales observamos un mayor descenso de Leptina en el grupo placebo ( $p<0.01$ ). No encontramos diferencias significativas en los valores de Ghrelina en función de la intervención. Ver tabla 23R

En ambos grupos se observó una disminución significativa de los valores de Ghrelina ( $p<0.001$  para el grupo placebo y  $p<0.01$  para el grupo experimental) y de Leptina ( $p<0.001$  para el grupo placebo y  $p<0.05$  para el grupo experimental).

**Tabla 23R. Parámetros hormonales durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X $\pm$ DS)**

	Producto Control (n=25)			Producto Experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Ghrelina (pg/dL)</b>	14,4 $\pm$ 9,4	11,2 $\pm$ 5***	-3,3 $\pm$ 6,1	15,6 $\pm$ 8,2	13,1 $\pm$ 6,5**	-2,5 $\pm$ 5,8
<b>Leptina (mg/dL)</b>	28104 $\pm$ 13174	17813 $\pm$ 8953***	-10291 $\pm$ 9547	24923 $\pm$ 12135	21414 $\pm$ 13963*	-3509 $\pm$ 7606††
<b>NOTAS</b>						
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento ( $^{\circ}p<0.1$ ; * $p<0,05$ ; ** $p<0,01$ ; *** $p<0,001$ ).						
Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento (†† $p<0,01$ )						

En el análisis de la varianza para las variables: tratamiento asignado y sexo observamos significación estadística atribuible al tratamiento para los valores de Leptina al inicio ( $p<0,001$ ) final del estudio ( $p<0.001$ ). El análisis estadístico no nos permitió conocer la naturaleza de la diferencia, aunque a simple vista parece que el valor más dispar fue la disminución de Leptina entre las mujeres

del grupo control, en las que Leptina disminuye entre dos y tres veces de media con respecto al resto. Ver Tabla 24R.

Asimismo obtuvimos significación estadística atribuible al tratamiento para la diferencia de leptina al final de tratamiento ( $p < 0.05$ ). Aunque no se pudo conocer qué valor/es eran responsables de dichas diferencias a simple vista parece que los valores de la diferencia de leptina fueron menores en el grupo experimental.

En el caso de Ghrelina, el ANOVA en función del sexo y el tratamiento asignado no mostró significación estadística.

**Tabla 24R . Parámetros hormonales durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado ( $X \pm DS$ )**

		Producto Control (n=25)			Producto Experimental (n=26)		AN 2
		Total	Varón	Mujer	Varón	Mujer	
<b>Ghrelina (pg/dL)</b>	Inicio	15,18 $\pm$ 8,8	20,68 $\pm$ 14,29	12,06 $\pm$ 5,26	20,21 $\pm$ 9,93	14,19 $\pm$ 7,33	NS
	Fin	12,26 $\pm$ 5,89	14,26 $\pm$ 7,41	10,01 $\pm$ 3,17	13,61 $\pm$ 3,56	12,98 $\pm$ 7,28	NS
	Dif.	-2,92 $\pm$ 5,95	-6,41 $\pm$ 9,01	-2,05 $\pm$ 4,14	-6,6 $\pm$ 7,09	-1,21 $\pm$ 4,92	NS
<b>Leptina (mg/dL)</b>	Inicio	26636,2 $\pm$ 12711,5	17930,9 $\pm$ 12275,5	33121 $\pm$ 11192,6	8256,7 $\pm$ 3567,8	30186,6 $\pm$ 8425,3	$S^{ooo}$
	Fin	19919,3 $\pm$ 11770,8	10198,9 $\pm$ 6932,0*	21836,4 $\pm$ 7157,3***	5058,2 $\pm$ 3663,1	26579 $\pm$ 11785,3	$S^{ooo}$
	Dif.	-6716,96 $\pm$ 9245,7	-7732 $\pm$ 8945,84	-11284,63 $\pm$ 10167,61	-3198,5 $\pm$ 4235,15	-3607,63 $\pm$ 8492,31	$t^o$

**NOTAS**

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del sexo (s), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i);  $ooo$   $p < 0.001$ ;  $o$   $p < 0,05$ ; NS, no significativo; Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ).

En el análisis de la varianza para dos variables: tratamiento e IMC de partida ( $\geq$  o  $< 35 \text{ kg/m}^2$ ) encontramos significación estadística para los valores de Leptina al inicio y al final del estudio, atribuible al IMC ( $p < 0,05$  en ambos casos) y a la interacción entre IMC y tratamiento ( $p < 0,05$  y  $p < 0.01$  respectivamente), sin que el estudio estadístico nos haya permitido conocer la naturaleza de la interacción y de las diferencias. En este caso, el valor más dispar es el

correspondiente a Leptina al final del estudio que se observa para los sujetos con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> del grupo experimental .

En el caso de Ghrelina, el ANOVA en función del IMC de partida y el tratamiento asignado no mostró significación estadística. Ver tabla 25R.

**Tabla 25R. Parámetros hormonales durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado (X $\pm$ DS)**

		Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
		IMC<35	IMC $\geq$ 35	IMC<35	IMC $\geq$ 35	
<b>Ghrelina (pg/dL)</b>	Inicio	12,6 $\pm$ 6,52	14,4 $\pm$ 8,1	15,51 $\pm$ 7,35	15,85 $\pm$ 10,09	NS
	Fin	10,56 $\pm$ 3,95	10,56 $\pm$ 5,15	13,26 $\pm$ 5,72	12,91 $\pm$ 8,13*	NS
	Dif.	-2,04 $\pm$ 4,43	-3,84 $\pm$ 6,32	-2,25 $\pm$ 6,92	-2,95 $\pm$ 3,52	NS
<b>Leptina (mg/dL)</b>	Inicio	28623,94 $\pm$ 12761,32	27043,67 $\pm$ 16547,83	18449,56 $\pm$ 9815,32	36432,56 $\pm$ 5322,02	m <sup>o</sup> i <sup>o</sup>
	Fin	18772,53 $\pm$ 8330,59**	15614,17 $\pm$ 11654,97**	15015,88 $\pm$ 13075,06	32788,44 $\pm$ 6076,63	m <sup>o</sup> i <sup>o</sup>
	Dif.	-9851,41 $\pm$ 11012,33	-11429,5 $\pm$ 5380,68	-3433,69 $\pm$ 8432,96	-3644,11 $\pm$ 6340,5	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01). AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del IMC (m), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>oo</sup>p<0.01; <sup>o</sup>p<0,05; NS, no significativo.

El análisis de la varianza para dos variables tratamiento y pérdida de peso ( $\geq$  o  $< P_{50}$ ) encontramos diferencias atribuibles a la interacción entre el tratamiento y la pérdida de peso para el valor de Leptina al final del tratamiento (p<0,001). Estas diferencias se dieron entre el valor de Leptina al final del estudio para los sujetos del grupo experimental con pérdidas de peso  $\geq P_{50}$  con respecto al resto de valores. En este grupo Leptina sube con respecto al inicio, mientras que en el resto disminuye.

En el caso de Ghrelina, el ANOVA en función de la pérdida de peso y el tratamiento asignado no mostró significación estadística. Ver tabla 26R

**Tabla 26R . Parámetros hormonales durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
		Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	Pérdida <P <sub>50</sub>	Pérdida ≥P <sub>50</sub>	
<b>Ghrelin (pg/dL)</b>	Inicio	11,92±5,39	16,81±11,57	17,51±8,56	13,25±7,49	NS
	Fin	9,44±1,4	12,74±6,38	13,62±6,5	12,51±6,81	NS
	Dif.	-2,47±5,17	-4,07±6,96	-3,88±7,36	-0,74±2,36	NS
<b>Leptina (mg/dL)</b>	Inicio	29177,7±12030,5	27975±14708,46	19875,64±10386,17	31347,91±11494,95	NS
	Fin	19528,8±8161,37a**	17345,08±9529,78b**	13262,93±10304,15c**	31788,09±10885,11abc	g <sup>i,ooo</sup>
	Dif.	-9648,9±9156,6	-10629,92±10536,86	-6612,71±7057,3	440,18±6593,2	g <sup>oo</sup>

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*\*p<0,01).

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del porcentaje de pérdida de masa grasa (g), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>ooo</sup>p<0.001; <sup>oo</sup>p<0.01; <sup>o</sup>p<0,05; NS, no significativo.

Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05).

El análisis de la varianza para el par de variables tratamiento y colesterol al inicio (< o ≥200 mg/dL) mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento para la diferencia de valores de Leptina entre el inicio y el final de la intervención (p<0.01). Aunque el análisis estadístico no nos permitió conocer la naturaleza de estas diferencias, el valor más dispar corresponde a la diferencia para Leptina en el grupo placebo con colesterol <200 mg/dl, en el que leptina aumenta frente al descenso del resto.

En el caso de Ghrelin, el ANOVA en función del colesterol al inicio y el tratamiento asignado no mostró significación estadística.

Ver tabla 27R

**Tabla 27R . Parámetros hormonales durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

	Producto Control (n=25)		Producto Experimental (n=26)		AN2
	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	

<b>Ghrelin (pg/dL)</b>	Inicio	12,86±5,97	14,18±9,08	15,02±6,63	16,93±11,35	NS
	Fin	10,46±3,96*	11,16±5,02	13±7,24	13,41±5,07	NS
	Dif.	-2,39±4,27	-3,02±6,67	-2,02±4,8	-3,52±7,92	NS
<b>Leptina (mg/dL)</b>	Inicio	29412,33±11369,76	26946±18526,99	24020,35±12627,51	26842,5±11587,09	NS
	Fin	19433,53±8070,3**	16365,86±11150,95*	18582±14287,29**	27432±11874,56	NS
	Dif.	-9978,8±10201,93	-10580,14±10270,81	-5438,35±7277,77	589,5±7004,87	t <sup>∅∅</sup>
<b>NOTAS</b>						
AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables de los niveles de colesterol inicial (c), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); ∅∅ p<0.01; NS, no significativo. Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05; **p<0,01).						

### 3.6. Resultados de eficacia relacionados con los parámetros antropométricos.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo, en lo referente a los parámetros antropométricos, observamos una superioridad a favor de placebo tanto en la pérdida de peso (p<0.05) y como de IMC (p<0,05). Ver tabla 27R.

La intervención experimental no se asoció a cambios significativos en el índice de la cintura ni en la composición corporal.

**Tabla 28R . Parámetros antropométricos de la población durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)			Producto experimental (n=26)		
		Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Peso</b>	(kg)	93,7±15,4	87,8±13,9***	-5,8±3,3	91,2±12,4	87,3±12,5***	-3,9±2,6†
<b>IMC</b>	(kg/m2)	33,6±3,9	31,5±3,6***	-2,1±1,1	33,8±4,1	32,3±4,1***	-1,5±1†

<b>Cci</b>	(cm)	107,1± 11,5	101,1± 9,6***	-6± 3,7	106,5± 9,4	100,5± 9,2***	-6± 5,6
<b>Masa Grasa</b>	(%)	39,1± 5,7	37,7± 6*	-1,4± 2,5	41,1± 6,4	39,2± 7,9 <sup>o</sup>	-1,9± 5,5
<b>Masa Magra</b>	(%)	60,9± 5,7	62,3± 6*	1,4± 2,5	58,9± 6,4	60,8± 7,9 <sup>o</sup>	1,9± 5,5
<b>Agua Corporal Total</b>	(%)	44,7± 4	45,7± 4,1*	1± 1,9	43,3± 4,6	44,6± 5,7	1,4± 4
<b>Masa Muscular</b>	(%)	42,7± 5,7	43,4± 5,5	0,6± 3	41,7± 5,8	42,2± 7,2	0,5± 5,6

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (<sup>o</sup>p<0,1; \*p<0,05; \*\*\*p<0,001).  
Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento  
(†p<0,05)

Tras la intervención, el peso disminuyó tanto en el grupo placebo (p<0.001) como en el grupo experimental (p<0.001).

También en ambos grupos disminuyó el índice de la cintura como marcador subrogado de la adiposidad abdominal aunque sin diferencias significativas entre ellos (p<0.001 en ambos casos).

En cuanto a los parámetros de composición corporal medidos con bioimpedancia no encontramos diferencias a favor ni en contra de la intervención experimental. Sólo en el grupo placebo, se observó una disminución de la masa grasa (p<0,05) y un aumento de la masa magra (p<0.05), mientras que en el grupo experimental se encontró una tendencia a la significación (p<0.1). El agua corporal total también mostró un aumento significativo en el grupo placebo (p<0,05) en comparación con su basal. Ninguna de estas diferencias alcanzaron significación estadística en función del tratamiento.

El análisis de la varianza para las variables sexo e intervención mostró diferencias significativas para el peso al inicio (p<0.05), peso al final (p<0.05), masa grasa al inicio y al final (p<0.001 en ambos casos), masa magra al principio y el final (p<0.001 en ambos casos), masa muscular (p<0.001 en ambos casos) y agua corporal total (p<0.001) todos ellos atribuibles al sexo.

Para el peso al inicio observamos diferencias significativas atribuibles a la interacción entre el tratamiento y el sexo, siendo el valor responsable de dichas diferencias el peso al inicio en los hombres del grupo placebo ( $p<0.05$ ).

Los hombres, de media, pesaron más que las mujeres al inicio y al final del estudio en ambos grupos ( $p<0.01$ ). Asimismo, el porcentaje de masa grasa fue mayor en las mujeres al inicio ( $p<0.001$ ) y al final del estudio ( $p<0.001$ ) y los porcentajes de masa magra, masa muscular y agua corporal total fueron menores en comparación con los hombres ( $p<0.001$  en todos los casos). Ver tabla 29R.

**Tabla 29R . Parámetros antropométricos y sanitarios de la población durante el estudio en función del sexo y del grupo de tratamiento asignado ( $X\pm DS$ )**

		Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN2
		Varón	Mujer	Varón	Mujer	
<b>Peso (kg)</b>	Inicio	107,96 $\pm$ 13,07 <sup>a, b</sup>	86,92 $\pm$ 11,46 <sup>a</sup>	95,27 $\pm$ 6,58	89,76 $\pm$ 13,85 <sup>b</sup>	i <sup>o</sup> ;s <sup>oo</sup>
	Fin	100,77 $\pm$ 12,79 <sup>**</sup>	81,77 $\pm$ 9,81 <sup>***</sup>	90,68 $\pm$ 5,67 <sup>**</sup>	86,05 $\pm$ 14,19 <sup>***</sup>	s <sup>oo</sup>
	Dif.	-7,19 $\pm$ 3,95	-5,16 $\pm$ 2,79	-4,59 $\pm$ 2,72	-3,71 $\pm$ 2,62	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Inicio	33,68 $\pm$ 2,11	33,58 $\pm$ 4,57	32,97 $\pm$ 2,45	34,1 $\pm$ 4,59	NS
	Fin	31,41 $\pm$ 1,85 <sup>**</sup>	31,62 $\pm$ 4,21 <sup>***</sup>	31,39 $\pm$ 2,2 <sup>**</sup>	32,67 $\pm$ 4,59 <sup>***</sup>	NS
	Dif.	-2,27 $\pm$ 1,21	-1,96 $\pm$ 1,01	-1,58 $\pm$ 0,96	-1,43 $\pm$ 1,02	NS
<b>Cci (cm)</b>	Inicio	113,44 $\pm$ 4,37	104,06 $\pm$ 12,6	109,27 $\pm$ 6,35	105,5 $\pm$ 0,23	NS
	Fin	105,63 $\pm$ 4,83 <sup>**</sup>	98,97 $\pm$ 10,58 <sup>***</sup>	101,5 $\pm$ 7,02	100,18 $\pm$ 10,02 <sup>***</sup>	NS
	Dif.	-7,81 $\pm$ 3,47	-5,09 $\pm$ 3,6	-7,77 $\pm$ 10,06	-5,32 $\pm$ 2,95	NS
<b>Masa Grasa (%)</b>	Inicio	32,24 $\pm$ 3,42	42,38 $\pm$ 2,95	32,61 $\pm$ 1,89	44,19 $\pm$ 4,28	s <sup>ooo</sup>
	Fin	31,99 $\pm$ 5,43	40,42 $\pm$ 4,1	32,18 $\pm$ 8,62	41,79 $\pm$ 5,92 <sup>**</sup>	s <sup>ooo</sup>
	Dif.	-0,25 $\pm$ 2,82	-1,96 $\pm$ 2,35 <sup>**</sup>	-0,43 $\pm$ 9,44	-2,4 $\pm$ 3,28	NS
<b>Masa Magra (%)</b>	Inicio	67,76 $\pm$ 3,42	57,62 $\pm$ 2,95	67,39 $\pm$ 1,89	55,81 $\pm$ 4,28	s <sup>ooo</sup>
	Fin	68,01 $\pm$ 5,43	59,58 $\pm$ 4,1 <sup>**</sup>	67,82 $\pm$ 8,62	58,21 $\pm$ 5,92 <sup>**</sup>	s <sup>ooo</sup>
	Dif.	0,25 $\pm$ 2,82	1,96 $\pm$ 2,35	0,43 $\pm$ 9,44	2,4 $\pm$ 3,28	NS

<b>Agua Corporal Total (%)</b>	Inicio	49,6±2,51	42,38±1,72	49,33±1,38	41,03±2,97	<b>s<sup>000</sup></b>
	Fin	49,79±3,98	43,8±2,4**	49,64±6,31	42,8±4,22**	<b>s<sup>000</sup></b>
	Dif.	0,19±2,06	1,42±1,75	0,31±6,91	1,76±2,4	NS
<b>Masa Muscular (%)</b>	Inicio	49,69±3,92	39,42±2,65	49,59±1,62	38,8±3,65	<b>s<sup>000</sup></b>
	Fin	48,91±4,4	40,78±3,7	48,24±8,98	40±5,13	<b>s<sup>000</sup></b>
	Dif.	-0,78±2,44	1,35±3,14	-1,36±9,06	1,2±3,84	NS

**NOTAS**

**AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del sexo (s), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); 000 p<0.001; 00 p<0.01; NS, No significativo; letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05); Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).**

Cuando analizamos los resultados antropométricos en función del tratamiento y del IMC de partida  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  o menor de  $35 \text{ kg/m}^2$  encontramos algunas diferencias significativas entre grupos atribuibles en la mayoría de los casos al IMC. Esto se observó para el peso al inicio y al final del estudio ( $p<0.001$  en ambos casos), IMC al inicio y al final ( $p<0.001$  y  $p<0,05$ ), índice de cintura al inicio y al final ( $p<0.001$  en ambos casos), masa grasa al inicio y al final ( $p<0.05$  y  $p<0.01$  respectivamente) masa magra al inicio y al final ( $p<0.05$  y  $p<0.01$  respectivamente), agua corporal al inicio y al final ( $p<0.05$  en ambos casos)

Encontramos diferencias atribuibles a la interacción entre el tratamiento y el IMC para las variables agua corporal total al final y para la masa muscular al final ( $p<0.05$  y  $p<0.01$  respectivamente). En ambos casos, el valor más dispar y responsable de dichas diferencias correspondió a los sujetos del grupo experimental con  $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ .

En aquellos sujetos con  $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , también se observó una mayor pérdida de peso y de IMC a favor de placebo ( $p<0.01$  en ambos casos) atribuible íntegramente al tratamiento.

Ver tabla 30R.

**Tabla 30R . Parámetros antropométricos de la población durante el estudio en función de padecer obesidad tipo II y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**



	Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)			AN2
		IMC<35	IMC≥35	IMC<35	IMC≥35	
Peso (kg)	Inicio	90,03±13,89	105,13±15,42	85,89±10,07	99,81±11,33	m <sup>000</sup>
	Fin	85,04±13,61***	96,73±11,75**	82,1±10,13***	95,62±11,84***	m <sup>000</sup>
	Dif.	-4,99±2,43	-8,4±4,39	-3,79±2,9	-4,2±2,22	t <sup>00</sup> m <sup>0</sup>
IMC (kg/m²)	Inicio	31,93±1,75	38,94±4,18	31,13±2,22	38,07±2,39	m <sup>000</sup>
	Fin	30,15±1,78***	35,98±4,39**	29,74±2,28***	36,46±2,61***	m <sup>000</sup>
	Dif.	-1,78±0,85	-2,96±1,23	-1,39±1,08	-1,62±0,85	t <sup>00</sup> m <sup>0</sup>
Cci (cm)	Inicio	103,63±9,29	117,92±11,58	102,34±7,43	113,2±8,45	m <sup>000</sup>
	Fin	98,39±7,96***	109,67±9,77**	96,22±6,71**	107,45±8,56	m <sup>000</sup>
	Dif.	-5,24±3,6	-8,25±3,4	-6,12±6,81	-5,75±3,29	NS
Masa Grasa (%)	Inicio	38,88±5,07	39,94±7,89	38,34±5,66	45,44±5,23	m <sup>0</sup>
	Fin	37,16±4,82**	39,5±9,14	35,46±7,5	45,18±3,71	m <sup>00</sup>
	Dif.	-1,72±2,62	-0,44±2,38	-2,88±6,34	-0,26±3,39	NS
Masa Magra (%)	Inicio	61,12±5,07	60,06±7,89	61,66±5,66	54,56±5,23	m <sup>0</sup>
	Fin	62,84±4,82**	60,5±9,14	64,54±7,5	54,82±3,71	m <sup>00</sup>
	Dif.	1,72±2,62	0,44±2,38	2,88±6,34	0,26±3,39	NS
Agua Corporal Total (%)	Inicio	44,74±3,71	44,53±5,02	45,14±4,14	40,28±3,65	m <sup>0</sup>
	Fin	46±3,53***a	44,81±5,78	47,24±5,49 <sup>b</sup>	40,48±2,69 <sup>ab</sup>	m <sup>00;0</sup> i <sup>0</sup>
	Dif.	1,26±1,92	0,28±1,83	2,1±4,64	0,21±2,49	NS
Masa Muscular (%)	Inicio	42,64±5,5	42,92±7,03	43,78±5,52	38,39±4,9	NS
	Fin	43,52±4,89 <sup>a</sup>	42,95±7,52	45,32±7,31 <sup>b</sup>	37,24±3,38 <sup>ab</sup>	m <sup>0;0</sup> i <sup>00</sup>
	Dif.	0,88±3,23	0,02±2,6	1,55±6,09	-1,15±4,58	NS

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001). AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del IMC (m), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>000</sup>p<0.001; <sup>00</sup>p<0.01; <sup>0</sup>p<0,05; NS, no significativo. Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05).

El análisis de la varianza en función del tratamiento y de la pérdida de peso ( $\geq$  o  $< P_{50}$ ) mostró significación estadística para las variables peso al inicio ( $p<0.01$ ); para masa grasa final y la diferencia entre inicio y fin del estudio ( $p<0.01$  y  $p<0.001$  respectivamente), masa magra final y diferencia ( $p<0.01$  y  $p<0.001$  respectivamente), masa muscular final y diferencia ( $p<0.01$  y  $p<0.001$  respectivamente) y agua corporal total al final del estudio y para la diferencia entre los valores final e inicio ( $p<0.01$  y  $p<0.001$  respectivamente). Ver tabla 31R.

También se obtuvo significación estadística para la interacción entre ambas variables para la masa grasa al final del estudio en aquellos con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en el grupo experimental ( $p<0.01$ ) y para el agua corporal total ( $p<0.01$ ) en este mismo grupo.

**Tabla 31R . Parámetros antropométricos de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X $\pm$ DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN2
		Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	
<b>Peso (kg)</b>	Inicio	87,79 $\pm$ 10,3	99,07 $\pm$ 17,66	87,24 $\pm$ 10,54	95,91 $\pm$ 13,28	NS
	Fin	82,04 $\pm$ 8,41***	93,21 $\pm$ 16,05***	82,98 $\pm$ 10,24***	92,33 $\pm$ 13,47***	g <sup>oo</sup>
	Dif.	-5,75 $\pm$ 2,84	-5,86 $\pm$ 3,73	-4,26 $\pm$ 2,89	-3,58 $\pm$ 2,34	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Inicio	32,43 $\pm$ 2,06	34,7 $\pm$ 4,89	32,82 $\pm$ 4,06	34,94 $\pm$ 4,02	NS
	Fin	30,34 $\pm$ 1,68***	32,67 $\pm$ 4,5***	31,21 $\pm$ 3,91***	33,63 $\pm$ 4,05***	NS
	Dif.	-2,09 $\pm$ 0,97	-2,03 $\pm$ 1,17	-1,61 $\pm$ 1,1	-1,32 $\pm$ 0,86	NS
<b>Cci (cm)</b>	Inicio	103 $\pm$ 9,14	110,81 $\pm$ 12,43	104,45 $\pm$ 9,15	108,93 $\pm$ 9,44	NS
	Fin	97,83 $\pm$ 7,44***	104,12 $\pm$ 10,58***	96,89 $\pm$ 8,05**	104,79 $\pm$ 8,87***	NS
	Dif.	-5,17 $\pm$ 3,17	-6,69 $\pm$ 4,15	-7,56 $\pm$ 7,18	-4,13 $\pm$ 2,11	NS
<b>Masa Grasa (%)</b>	Inicio	40,32 $\pm$ 5,5	38,04 $\pm$ 5,88	39,69 $\pm$ 6,68	42,68 $\pm$ 6,02	NS
	Fin	37,06 $\pm$ 5,25a***	38,33 $\pm$ 6,76	34,82 $\pm$ 8,13b***	44,31 $\pm$ 3,15ab	g <sup>oo,oo</sup> I <sup>o</sup>
	Dif.	-3,26 $\pm$ 1,42	0,29 $\pm$ 2,22	-4,87 $\pm$ 3,3	1,63 $\pm$ 5,51	g <sup>oo,oo</sup>

<b>Masa Magra (%)</b>	Inicio	59,68±5,5	61,96±5,88	60,31±6,68	57,32±6,02	NS
	Fin	62,94±5,25a***	61,67±6,76	65,18±8,13b***	55,69±3,15ab	g <sup>ooo;i<sup>o</sup></sup>
	Dif.	3,26±1,42	-0,29±2,22	4,87±3,3	-1,63±5,51	g <sup>ooo</sup>
<b>Agua Corporal Total(%)</b>	Inicio	43,69±4,03	45,61±3,8	44,39±4,56	41,96±4,41	NS
	Fin	46,07±3,84a***	45,38±4,4b	47,96±5,58c***	40,77±2,31abc	g <sup>ooo;i<sup>oo</sup></sup>
	Dif.	2,38±1,03	-0,23±1,65	3,57±2,41	-1,19±4,03	g <sup>ooo</sup>
<b>Masa Muscular (%)</b>	Inicio	41,34±6,06	43,97±5,37	42,76±6,26	40,47±5,29	NS
	Fin	43,39±5,29a	43,37±5,82b	46,32±7,42c**	37,43±2,66abc	g <sup>ooo;i<sup>o</sup></sup>
	Dif.	2,04±3,41	-0,6±2,09	3,56±3,65	-3,05±5,52	g <sup>ooo</sup>

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función del porcentaje de pérdida de masa grasa (g), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); <sup>ooo</sup>p<0.001; <sup>oo</sup>p<0.01; <sup>o</sup>p<0,05; NS, no significativo.

Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05).

Por último, cuando analizamos tras agrupar en función de los niveles de colesterol al inicio y el tratamiento asignado observamos diferencias estadísticamente significativas para la pérdida de peso a favor de los sujetos con colesterol < 200 mg/dl en el grupo placebo comparado con los del grupo experimental (p<0.01). En el caso del IMC se observó una mayor disminución de IMC en los sujetos del grupo placebo con colesterol total <200 mg/dl comparados con los homónimos del grupo experimental (p<0.01). Ver tabla 32R

**Tabla 32R . Parámetros antropométricos y sanitarios de la población durante el estudio en función de los valores iniciales de colesterol y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

	Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN 2
	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	
<b>Peso (kg)</b>	Inicio	87,89±13,33	103,9±13,97	89,25±13,08	c <sup>oo</sup>
	Fin	83,13±12,48***	96,24±12,84***	84,92±13,06***	c <sup>oo</sup>
	Dif.	-4,77±2,57	-7,66±3,69 <sup>a,b</sup>	-4,34±2,9 <sup>a</sup>	t <sup>ooo;i<sup>o</sup></sup>

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Inicio	32,36±2,6	35,84±4,94	33,25±4,3	34,74±3,98	NS
	Fin	30,61±2,48***	33,21±4,71***	31,62±4,24***	33,63±3,87**	NS
	Dif.	-1,74±0,89	-2,63±1,14 <sup>a</sup>	-1,62±1,11	-1,11±0,65 <sup>a</sup>	t <sup>øø</sup> i <sup>ø</sup>
<b>Cci (cm)</b>	Inicio	102,56±9,2 <sup>a</sup>	115,06±11,1 <sup>a</sup>	106,19±9,99	106,01±8,52	t <sup>ø</sup> i <sup>ø</sup>
	Fin	97,44±7,76***	107,61±9,34***	99,38±10,09***	101,63±6,85**	NS
	Dif.	-5,13±3,26	-7,44±4,21	-6,81±6,68	-4,39±2,56	NS
<b>Masa Grasa (%)</b>	Inicio	40,68±3,75	36,39±7,6	40,72±6,06	42,64±7,41	NS
	Fin	38,4±3,63***	36,51±8,96	38,66±7,64	39,92±9,21*	NS
	Dif.	-2,28±1,94	0,12±2,95	-2,06±5,98	-2,72±3,12	NS
<b>Masa Magra (%)</b>	Inicio	59,32±3,75	63,61±7,6	59,28±6,06	57,36±7,41	NS
	Fin	61,6±3,63***	63,49±8,96	61,34±7,64	60,09±9,21*	NS
	Dif.	2,28±1,94	-0,12±2,95	2,06±5,98	2,72±3,12	NS
<b>Agua Corporal Total (%)</b>	Inicio	43,42±2,75	46,94±4,87	43,6±4,18	41,99±5,43	NS
	Fin	45,09±2,66***	46,83±5,85	45,11±5,39	43,98±6,74*	NS
	Dif.	1,67±1,42	-0,11±2,2	1,52±4,37	1,99±2,28	NS
<b>Masa Muscular (%)</b>	Inicio	40,9±3,92	45,92±7,22	42,04±5,34	40,27±6,99	NS
	Fin	42,37±3,63	45,17±7,68	43,08±6,7	41,29±8,59	NS
	Dif.	1,47±3,07	-0,76±2,6	1,04±5,75	1,02±3,51	NS

#### NOTAS

AN2: ANOVA de 2 vías para diferencias entre variables en función de los niveles de colesterol inicial (c), tratamiento (t) o la interacción de ambas (i); øø p<0.01; ø p<0,05; NS, no significativo. Letras iguales expresan diferencias significativas entre grupos (p<0,05); Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0.05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

### 3.7. Resultados de eficacia relacionados con la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo no observamos efectos beneficiosos ni sobre la presión arterial, ni sobre la frecuencia cardiaca. Ver tabla 33R.

**Tabla 33R . Presión arterial y frecuencia cardiaca de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

	Producto placebo (n=25)			Producto experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>PAS (mmHg)</b>	124,6±16,3	118,1±12,9*	-6,5±13,6	117,3±14,2	114,4±9,9	-2,9±11,7
<b>PAD (mmHg)</b>	76±8,8	72,2±8*	-3,8±9,2	75,2±9,4	72,5±8,6	-2,6±7,3
<b>FC (lpm)</b>	68±8,7	67,2±7,6	-0,7±7,5	64,6±9,5	64,7±9,3	0±6

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05).

Como puede observarse en la tabla 33R, sólo en el grupo placebo se produjo una disminución media de 6,5 mmHg para la presión arterial sistólica (p<0,05) y de 3,8 mmHg para la presión arterial diastólica (p<0,05).

Cuando estratificamos en función del tratamiento recibido y del sexo no se obtuvo significación estadística para ninguna de las variables estudiadas en función del tratamiento. Si que se observó una disminución significativa de la presión arterial diastólica en los varones del grupo experimental (p<0,05). Ver tabla 34R.

**Tabla 34R . Presión arterial y frecuencia cardiaca de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN2
		Varón	Mujer	Varón	Mujer	
<b>PAS (mmHg)</b>	Inicio	131,13±15,11	121,47±16,27	121,14±10,46	115,89±15,34	NS
	Fin	118,38±14,3	117,94±12,65	112,86±7,6	114,95±10,7	NS
	Dif.	-12,75±15,56	-3,53±11,93	-8,29±11,25	-0,95±11,57	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	Inicio	82±9,67	73,24±6,99	77,43±8,73	74,32±9,76	NS
	Fin	73,38±10,51	71,71±6,81	70±5,86*	73,47±9,43	NS

	Dif.	-8,63±11,08	-1,53±7,42	-7,43±7,59	-0,84±6,55	NS
FC (lpm)	Inicio	65,75±7,74	69±9,19	59,14±8,28	66,63±9,27	NS
	Fin	63,63±7,25	68,94±7,35	60,86±9,65	66,05±9,09	NS
	Dif.	-2,13±6,24	-0,06±8,15	1,71±6,52	-0,58±5,89	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05).  
AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

El análisis de la varianza para dos variables: tratamiento e IMC de partida (< o  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), tampoco mostró diferencias a favor o en contra del producto experimental cuando se comparó con placebo. Ver tabla 35R

**Tabla 35R . Presión arterial y frecuencia cardiaca de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN2
		IMC<35	IMC≥35	IMC<35	IMC≥35	
PAS (mmHg)	Inicio	123,21±16,87	128,83±14,66	116±14,73	119,4±13,76	NS
	Fin	118,74±12,62	116±14,79	111,75±7,57	118,6±11,94	NS
	Dif.	-4,47±12,69	-12,83±15,6	-4,25±12,9	-0,8±9,86	NS
PAD (mmHg)	Inicio	75,79±8,48	76,83±10,52	74,31±9,21	76,5±10,1	NS
	Fin	73±7,76	69,83±8,95	69,75±6,15**	77±10,42	NS
	Dif.	-2,79±7,51	-7±13,55	-4,56±6,2	0,5±8,21	NS
FC (lpm)	Inicio	67,63±9,01	69±8,44	62,38±8,68	68,2±10,03	NS
	Fin	68,95±7,28	61,83±6,34	62,75±9,71	67,7±8,3	NS
	Dif.	1,32±6,02	-7,17±8,7	0,38±6,79	-0,5±4,84	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*\*p<0,01).  
AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

En la tabla 35R se puede observar que la presión arterial diastólica disminuyó con respecto al basal en el subgrupo con IMC  $<35 \text{ kg/m}^2$  que recibió la intervención experimental ( $p<0,01$ ).

El análisis en función de la pérdida de peso experimentada ( $\geq$  o  $<P_{50}$ ) y el tratamiento recibido no mostró diferencias significativas entre el producto placebo y el producto experimental. Ver tabla 36R

**Tabla 36R . Presión arterial y frecuencia cardiaca de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado ( $X \pm DS$ )**

		Producto placebo (n=25)		Producto experimental (n=26)		AN2
		Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	Pérdida $<P_{50}$	Pérdida $\geq P_{50}$	
<b>PAS (mgHg)</b>	Inicio	120,75 $\pm$ 19,23	128,08 $\pm$ 12,71	122,07 $\pm$ 13,46	111,75 $\pm$ 13,44	NS
	Fin	117,08 $\pm$ 15,78	119 $\pm$ 10,13*	114,57 $\pm$ 9,12*	114,17 $\pm$ 11,07	NS
	Dif.	-3,67 $\pm$ 15,21	-9,08 $\pm$ 11,93	-7,5 $\pm$ 9,95	2,42 $\pm$ 11,77	NS
<b>PAD (mgHg)</b>	Inicio	73,25 $\pm$ 9,4	78,62 $\pm$ 7,64	76,57 $\pm$ 8,54	73,5 $\pm$ 10,5	NS
	Fin	70,92 $\pm$ 7,34	73,46 $\pm$ 8,65	71,93 $\pm$ 6,2*	73,25 $\pm$ 11,11	NS
	Dif.	-2,33 $\pm$ 7,67	-5,15 $\pm$ 10,48	-4,64 $\pm$ 6,36	-0,25 $\pm$ 7,92	NS
<b>FC (lpm)</b>	Inicio	71 $\pm$ 8	65,15 $\pm$ 8,71	63,86 $\pm$ 10,25	65,5 $\pm$ 8,85	NS
	Fin	68,75 $\pm$ 6,21	65,85 $\pm$ 8,71	62,79 $\pm$ 10,63	66,83 $\pm$ 7,44	NS
	Dif.	-2,25 $\pm$ 7,55	0,69 $\pm$ 7,52	-1,07 $\pm$ 6,4	1,33 $\pm$ 5,53	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\* $p<0,05$ ).

AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo.

El análisis de la varianza para las variables tratamiento y colesterol total al inicio del estudio no mostró diferencias significativas entre los tratamientos experimental y placebo. Ver tabla 37R.

**Tabla 37R . Presión arterial y frecuencia cardiaca de la población durante el estudio en función de la pérdida de masa grasa y del grupo de tratamiento asignado (X±DS)**

		Producto placebo (n=25)		Producto placebo (n=25)		AN2
		C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	C Total≥200 mg/dL	C Total<200 mg/dL	
<b>PAS (mmHg)</b>	Inicio	122,19±16,64	128,78±15,56	118,18±16,49	115,88±9,57	NS
	Fin	118,69±12,47	117±14,34*	114,41±10,82	115,25±8,41	NS
	Dif.	-3,5±12,83	-11,78±14,02	-3,76±13,32	-0,63±8,77	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	Inicio	74,5±8,55	78,78±9,02	74,59±11,17	76,13±5,46	NS
	Fin	71,63±7,5	73,33±9,15	71,71±7,45	75,13±11,17	NS
	Dif.	-2,88±7,53	-5,44±11,86	-2,88±7,16	-1,00±7,82	NS
<b>FC (lpm)</b>	Inicio	69,75±9,14	64,78±7,34	64,65±8,91	64,25±11,76	NS
	Fin	70,25±6,39	61,89±6,81	63,94±9,4	66,00±10,31	NS
	Dif.	0,5±8,39	-2,89±5,44	-0,71±7,02	1,75±3,45	NS

**NOTAS**

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0.05).

AN2: ANOVA de 2 vías; NS, no significativo

### 3.8. Resultados de eficacia sobre la prevalencia del síndrome metabólico y sus criterios diagnóstico.

De forma global, en la Tabla 38R se muestran los datos referentes a la prevalencia de síndrome metabólico en la corte al inicio del estudio y al final del estudio, así como en función de la intervención asignada.

**Tabla 38R: Prevalencia del Síndrome metabólico y Distribución de los factores de riesgo (criterios diagnósticos) de Síndrome Metabólico en la cohorte global y en función de la intervención.**

Global <sub>0</sub>	Global <sub>1</sub>	PP <sub>0</sub>	PP <sub>1</sub>	PE <sub>0</sub>	PE <sub>1</sub>
---------------------	---------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------



<b>Síndrome metabólico</b>	48%	52%	60%	42,5%	36%	40%
<b>Cintura de riesgo &gt;102cm H y &gt;88cm M</b>	100%	80%	100%	84%	100%	77%
<b>Triglicéridos ≥150mg/dl</b>	10%	6%	12%	12%	7,7%	0%
<b>HDL colesterol &lt;40mg/dl H y &lt;50mg/dl M</b>	25,5%	43%	27%	46%	23%	38%
<b>Presión arterial ≥130/85mmHg</b>	12%	8%	15%	12%	8%	4%
<b>Glucemia basal ≥100mg/dl</b>	42%	29%	50%	35%	35%	23%
<b>Notas</b>						
H, Hombres; M, Mujeres. <sub>0</sub> = inicio; <sub>1</sub> = final. PP= producto placebo, PE= producto experimental						
<b>Criterios para el diagnóstico de Síndrome metabólico propuestos por la NCEP ATP III</b>						

Aunque las diferencias de porcentajes no alcanzaron significación estadística, si observamos la cohorte global veremos que la mayoría de los criterios de síndrome metabólico mejoraron tras la intervención, a excepción del criterio basado en HDL que aumentó en ambos grupos.

### 3.9. Resultados de eficacia relacionados con la incorporación de los ácidos grasos a la membrana de los hematíes.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo observamos cambios significativos en el análisis de los fosfolípidos de la membrana de los hematíes, en concreto, un incremento de los ácidos grasos Omega-3 totales en el grupo experimental ( $p<0,001$ ), de DHA ( $p<0,001$ ) y de la ratio Omega-6/Omega-3 ( $p<0,001$ ).

En la tabla 39R se muestran los resultados del análisis de la composición de los fosfolípidos de la membrana de los hematíes en ambos grupos de intervención al principio y al final de la misma.

**Tabla 39R: Análisis de la composición lipídica de las membranas de los hematíes (X±DS)**

Ácidos grasos (gramos en 100g de grasa)	Producto placebo (PP) n=26		Producto experimental (PE) n=26	
	Inicio	Fin	Inicio	Fin
<b>C14:0</b> Ác. Mirístico	0.41 ± 0.10	-0.07 ± 0.11	0.41 ± 0.10	-0.11±0.16
<b>C16 DMA</b>	4.24 ± 0.60	0.04 ± 0.45	4.14 ± 0.34	-0.06±0.93
<b>C16:0</b> Ác. Palmítico	21.10 ± 1.31	0.25 ± 1.48	20.90 ± 1.17	-0.99±4.28
<b>C17:0</b> Ác. Margárico	0.40 ± 0.17	0.04 ± 0.21	0.51 ± 0.14	-0.11±0.23
<b>C18 DMA</b>	6.34 ± 0.85	-0.22 ± 0.85	6.36 ± 0.77	-0.12±1.73
<b>C18:0</b> Ác. Esteárico	17.14 ±1.10	-0.54 ± 1.39	17.6 ± 1.05	-1.37±3.78*
<b>C22:0</b> Ác. Docosanoico	0.22 ± 0.40	-0.10 ± 0.42	0.14 ± 0.12	0.03±0.34
<b>C16:1</b> Ác. Palmitoleico	0.56 ± 0.18	0.01 ± 0.20	0.53 ± 0.15	-0.06±0.23
<b>C17:1</b> Ác. Margaroleico	1.72 ± 0.28	0.06 ± 0.25	1.71 ± 0.24	0.11±0.52
<b>C18:1 DMA</b>	0.49 ± 0.16	0.02 ± 0.16	0.47 ± 0.10	0.05±0.22
<b>C18:1 c9</b> Ác. Oleico	12.85 ± 1.01	0.87 ± 1.03*	12.48 ±0.70	-0.08±2.83
<b>C18:1 c11</b>	1.27 ± 0.26	0.11 ±0.21	1.20 ± 0.23	0.09±0.42
<b>C24:1</b> Ác. Nervónico	0.08 ± 0.20	0.19 ± 0.41	0.14 ± 0.39	0.01±0.33
<b>C18:2 c9,c12</b> Ac. Linoleico	11.30 ±1.22	-1.08 ±1.28*	11.20 ±1.24	-1.06±2.82*
<b>C18:3 c9,c12c15</b> Ác. Alfa Linolénico	0.35 ± 0.14	0.07 ± 0.13	0.41 ± 0.17	0.02±0.26
<b>C20:2</b> Ac. Eicosadienoico	0.38 ± 0.08	0.01 ± 0.10	0.40 ± 0.06	-0.02±0.14
<b>C20:3 n6</b> Ac. Dihomo-gamma- Linolénico	1.57 ± 0.38	-0.16 ± 0.42	1.72 ± 0.26	-0.35±0.54
<b>C20:4 n6</b> Ác.Araquidónico	11.80 ±0.93	0.28 ± 0.78	11.80 ±0.67	-0.55±2.63
<b>C20:5 n3</b> EPA	0.55 ± 0.22	0.03 ± 0.20	0.57 ± 0.22	0.16±0.45*
<b>C22:6 n6</b> Ác. Docosaheptaenoico	2.57 ± 0.54	-0.11 ± 0.25	2.45 ± 0.48	-0.27±0.95
<b>C22:5 n3 DPA</b>	1.43 ± 0.26	0.01 ± 0.16	1.37 ± 0.27	-0.09±0.50
<b>C22:6</b> DHA	3.32 ± 0.62	0.31 ± 0.38	3.46 ± 0.47	0.76±1.15*††

$\Sigma$ SFA	49.80 $\pm$ 1.30	-0.60 $\pm$ 1.69	50.10 $\pm$ 1.37	-2.73 $\pm$ 4.1*
$\Sigma$ MUFA	16.90 $\pm$ 1.25	1.06 $\pm$ 1.27*	16.40 $\pm$ 0.89	0.12 $\pm$ 3.69
$\Sigma$ PUFA	33.30 $\pm$ 1.14	-0.46 $\pm$ 1.35	33.60 $\pm$ 1.26	-1.39 $\pm$ 6.99
$\Sigma$ n6	27.20 $\pm$ 1.52	-1.08 $\pm$ 1.43	27.20 $\pm$ 1.46	-2.23 $\pm$ 5.95*
$\Sigma$ n3	5.66 $\pm$ 1.01	0.42 $\pm$ 0.59	5.81 $\pm$ 0.82	0.86 $\pm$ 1.89*††
$\Sigma$ n6/n3	4.80 $\pm$ 1.24	-0.50 $\pm$ 0.63	4.68 $\pm$ 0.95	-0.95 $\pm$ 1.74*††
EPA+DHA	3.87 $\pm$ 0.82	0.34 $\pm$ 0.53	4.03 $\pm$ 0.62	0.92 $\pm$ 1.43*

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0.05). Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento (††p<0,001)  
DMA: Dimetil acetal

Basalmente, la composición lipídica de la membrana del hematíe era comparable en ambos grupos.

Los ácidos grasos saturados fueron los más abundantes (aproximadamente el 50%), seguidos de los poliinsaturados (aproximadamente 30%) y finalmente monoinsaturados (aproximadamente 20%). Los ácidos grasos saturados más abundantes fueron Palmítico y esteárico.

Dentro de los monoinsaturados, el más abundante fue el ácido oleico y dentro de los poliinsaturados ácido araquidónico y linolénico.

La ratio Omega-3-6/Omega-3-3 al inicio del estudio fue cercana al 5:1

El índice Omega-3 fue del 4% aproximadamente

Tras la intervención en el grupo experimental observamos una disminución significativa de los ácidos grasos saturados totales (-2.73 $\pm$ 4.1%, p<0.05), fundamentalmente a expensas del ácido Esteárico (-1.37 $\pm$ 3.78%, p<0.05).

Los ácidos grasos poliinsaturados también disminuyeron (-1.39 $\pm$ 6.99 %?) pero sin alcanzar significación estadística. Este descenso estuvo principalmente protagonizado por una disminución de los ácidos grasos Omega-6 (-2.23 $\pm$ 5.95%, p<0,05). Los ácidos grasos Omega-3 por el contrario aumentaron (0.86 $\pm$ 1.89%, p<0.05) a expensas de la mayor incorporación de DHA a la

membrana ( $0.76 \pm 1.15\%$ ,  $p < 0.05$ ). El incremento de EPA fue menor pero también alcanzó significación estadística ( $0.16 \pm 0.45\%$ ,  $p < 0.05$ )

Ello determinó que se modificaran la ratio Omega-6/Omega-3 ( $-0.95 \pm 1.74\%$ ,  $p < 0.05$ ) y el índice Omega-3 ( $0.92 \pm 1.43\%$ ,  $p < 0.05$ ).

Los ácidos grasos monoinsaturados aumentaron de forma no significativa ( $0.12 \pm 3.69\%$ ).

En el grupo placebo observamos a una disminución no significativa de los ácidos grasos saturados. Aumentaron de forma significativa los ácidos grasos monoinsaturados ( $1.06 \pm 1.27\%$ ,  $p < 0.05$ ), fundamentalmente a expensas del ácido Oleico ( $0.87 \pm 1.03\%$ ,  $p < 0.05$ ). Los ácidos grasos saturados totales disminuyeron tras la intervención pero sin alcanzar significación estadística, mientras que si lo fueron los Omega-6 ( $-1.08 \pm 1.43\%$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.10. Resultados de eficacia relacionados el inventario de Beck para la depresión.

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo observamos una disminución de la puntuación en el Inventario de Depresión de Beck en ambos grupos ( $p < 0.05$  para placebo y  $p < 0.01$  en el grupo experimental) sin que existiesen diferencias significativas atribuibles al tratamiento.

En la tabla 40R se muestran los resultados de las puntuaciones en el Inventario de Depresión de Beck.

**Tabla 40R: Puntuaciones obtenidas en el Inventario de Depresión de Beck al inicio y al final de la intervención en función del grupo de intervención asignado.**

	Producto Placebo (N= 25)			Producto experimental (N= 26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Puntuación total BDI</b>	$8,54 \pm 6,67$	$5,13 \pm 5,06^*$	$-3,42 \pm 7,1$	$6,32 \pm 4,67$	$3,84 \pm 3,72^{**}$	$-2,48 \pm 3,53$

---

**NOTAS**  
**Diferencias significativas con respecto al inicio (\*p<0,05; \*\*p<0.01)**

---

### 3.11. Resultados de eficacia relacionados con la intervención dietética

Tras 8 semanas de un programa de intervención integral para la pérdida de peso que incluyó un plan de alimentación equilibrado y saludable, con una restricción de 500 kcal, promoción de los hábitos de vida saludable y de la actividad física y la suplementación con 5 ml de aceite de oliva virgen extra enriquecido en DHA y EPA frente a placebo observamos una menor reducción del gasto energético en el grupo experimental ( $p<0.01$ ) así como un incremento del consumo de ácidos grasos omega 3 y la mejoría del ratio Omega-6/Omega-3 en este mismo grupo ( $p<0.001$ ).

En la tabla 41R se muestran los resultados de la intervención dietética.

**Tabla 41R . Parámetros dietéticos relacionados con la ingesta de energía y macronutriente durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS).**

Producto placebo (n=25)				Producto experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Diferencia	Inicio	Fin	Diferencia
Energía (Kcal/día)						
Gasto Energético Total estimado	2544,12±195,21	2458,93±172,07***	-85,19±50,55	2495,09±169,03	2439,5±173,33***	-55,6±39††
Ingesta (Kcal/día)	2034,96±485,86	1602,45±314,22***	-476,5±451,1	2262,42±928,9	1633,92±365,79***	-659,72±693,04
Contribución IR (%)	92,59±23,38	73,15±12,34***	-22,46±21,15	102,03±38,11	74,16±17,46***	-29,14±29,1
Proteínas (g/día)						
Ingesta	88,54±19,55	76,96±15,51**	-12,7±18,42	94,15±32,62	80,88±24,55**	-14,02±23,1
Hidratos de Carbono (g/día)						
Ingesta total	203±60,62	181,23±46,43*	-25,36±53,4	215,28±91,6	171,73±45,18**	-45,76±64,99
Azúcares sencillos	88,48±37,37	95,15±36,46	7,3±36,25	88,18±49,23	79,44±30,69	-9,97±35,88

<b>Lípidos (g/día)</b>						
<b>Lípidos totales Ingesta</b>	87,07± 24,86	56,5± 12,46***	-33,82± 20,71	103,19± 48,7	63,2±1 6,48***	-42,02± 42,94
<b>AGS Ingesta</b>	28,7± 10,24	14,55± 4,42***	-15,15± 9,46	33,45± 19,39	16,29± 6,92***	-17,9±1 6,9
<b>AGM ingesta</b>	39,48± 10,81	29,58± 6,48***	-11,43± 8,87	46± 20,59	32± 7,62**	-14,92±1 9,92
<b>AGP Ingesta</b>	11,45± 4,09	7,35± 1,68***	-4,62± 3,82	14,93± 8,23	9,05± 2,34***	-6,11± 7,2
<b>AGP w-6 Ingesta</b>	3,46± 2,08	2,51± 0,65*	-1,17± 2,22	3,57± 2,33	2,4± 0,72*	-1,24± 2,41
<b>AGP w-3 Ingesta</b>	0,29± 0,17	0,22± 0,05	-0,08± 0,19	0,27± 0,12	1,16± 0,19***	0,89± 0,2†††
<b>Ratio w-6/w3</b>	12,25± 2,67	11,14± 0,88	-1,13± 2,86	13,65± 7,65	2,31± 1,83***	-11,43± 8,21†††

<b>Colesterol g/día</b>						
<b>Ingesta</b>	354,6± 125,54	225,69± 65,2***	-134,54± 113,84	379± 193,05	218,37± 73,42***	-170,23± 179,66
<b>Contribución IR (%)</b>	118,2± 41,84	75,23± 21,73***	-44,85± 37,95	126,33± 64,35	72,79± 24,48***	-56,74± 59,89
<b>Fibra (g/día)</b>						
<b>Ingesta</b>	20,72± 6,9	21,16± 5,77	0,44± 7,49	21,29± 8,12	19,59± 7,46	-1,83± 7,49
<b>Contribución IR (%)</b>	82,86± 27,59	80,96± 28,62	-0,89± 31,9	85,17± 32,49	75,34± 33,03	-9,83± 32,06

#### NOTAS

IR: Ingesta recomendada.

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento (††p<0,01; †††p<0,001)

La intervención dietética se asoció en ambos grupos a una reducción de la ingesta calórica diaria (p<0.001 en ambos grupos), ingesta proteica (p<0.01 en ambos grupos), ingesta de grasas totales (p<0,001 en ambos grupos) y de colesterol (p<0.001) sin que encontrásemos diferencias en función de la intervención.

Aunque no alcanzó significación estadística la reducción media de la ingesta fue mayor en el grupo experimental que en el grupo placebo, también lo fueron la ingesta total de grasas, así como de grasas saturadas, monoinsaturadas, poliinsaturadas, colesterol, proteínas e hidratos de carbono.

En la tabla 42R se muestra el reparto de macronutrientes de la dieta. Como puede observarse, ambos grupos modificaron el reparto de macronutrientes,

acercándose a lo recomendado para los sujetos con sobrepeso y obesidad (Carbohidratos 45-55%, Grasas 25-35% y proteínas 15-25%). No encontramos diferencias significativas en cuanto al reparto de macronutrientes en función del tratamiento asignado.

**Tabla 42R . Perfil calórico y lipídico de la dieta durante el estudio en función del grupo de tratamiento (%).**

	Producto placebo (n=25)			Producto experimental (n= 26)		
	Inicio	Fin	Dif	Inicio	Fin	Dif.
<b>Perfil Calórico</b>						
<b>Proteínas</b>	17,7±2,8	19,29±2,05***	1,77±2,92	17,04±2,68	19,66±2,77***	2,76±3,37
<b>Hidratos de carbono</b>	39,83±7,13	44,92±5,26***	5,57±5,38	38,72±6,89	41,9±5,6*	3,36±6,59
<b>Lípidos</b>	38,38±6,42	31,94±5***	-7,34±4,47	40,12±6,55	35,13±6,43***	-5,33±6,97
<b>Perfil Lipídico</b>						
<b>AGS</b>	12,53±2,72	8,17±1,87***	-4,59±2,41	12,87±3,24	8,88±2,44***	-4,14±3,22
<b>AGM</b>	17,5±3,4	16,72±2,53***	-1,24±2,75	18,09±3,68	17,96±3,97	-0,29±4,17
<b>AGP</b>	5,06±1,3	4,17±0,85*	-1,04±1,2	5,73±1,62	5,02±0,96	-0,72±1,96
<b>NOTAS</b>						
<b>Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p&lt;0,05; ***p&lt;0,001).</b>						

En lo que se refiere al perfil lipídico en ambos grupos se constató una disminución del consumo de grasas saturadas quedando más cercano a lo recomendado (<7%).

Las tablas 43R y 44R muestran la ingesta de micronutrientes y oligoelementos en ambos grupos antes y después de la intervención, así como el porcentaje de adecuación a las ingestas recomendadas (IR). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la ingesta de micronutrientes en función del tratamiento asignado.

**Tabla 43R . Parámetros dietéticos relacionados con la ingesta de vitaminas durante el estudio en función del grupo de tratamiento (%).**

	Producto Placebo (n=25)			Producto experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Tiamina</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	2,06± 0,99	1,23± 0,44***	-0,91± 1,03	2,26± 1,44	1,65± 0,61*	-0,66± 1,26
<b>Contribución a las IR (%)</b>	181,75± 87,03	108,55± 37,62***	-80,54± 90,83	199,71± 122,66	146,61± 53,35*	-57,5±1 10,23
<b>Riboflavina</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	1,76± 0,68	1,73± 0,49	0± 0,58	1,9± 0,77	1,94± 0,69	0,02± 0,72
<b>Contribución a las IR (%)</b>	128,95± 45,69	127,88± 35,05	0,4± 41,02	140,58± 59,7	143,36± 50,73	0,86±5 4,38
<b>Vitamina B<sub>6</sub></b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	2,17± 0,74	1,96± 0,57	-0,22± 0,66	2,3± 0,76	2,39± 0,75	0,13± 0,81
<b>Contribución a las IR (%)</b>	152,72± 48,13	139,67± 35,73	-15,98± 45,72	165,6± 54,81	171,03± 50,83	8,96± 58,54
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	5,42± 2,53	4,37± 2,29	-0,96± 3,17	5,75± 2,84	5,18± 3,08	-0,66± 4,29
<b>Contribución a las IR (%)</b>	225,83± 105,58	182,01± 95,46	-40,15± 131,98	239,42± 118,32	215,67± 128,27	-27,67± 178,76
<b>Ácido Fólico</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	316,62± 136,1	309,09± 88,37	-2,8± 101,53	292,35± 93,38	334,48± 111,71	37,92± 98,12
<b>Contribución a las IR (%)</b>	79,16±3 4,02	77,27± 22,09	-0,7± 25,38	73,09± 23,35	83,62± 27,93	9,48± 24,53
<b>Vitamina C</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	150,34± 94,58	165,8± 62,04	20,46± 82,24	131,4± 67,81	177,12± 83,73**	44,94± 74,42
<b>Contribución a las IR (%)</b>	233,79± 133,1	259,2± 87,69	17,3±1 12,98	213,29± 113,54	291,43± 142,16**	77,03± 125,62
<b>Vitamina A</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	890,76± 353,56	664,55± 271,2**	-242,05± 384,55	855,04± 393,1	743,36±3 04,35	-125,68± 376,26
<b>Contribución a las IR (%)</b>	103,81± 42,45	78,39±3 3,25**	-28,4± 46,59	100,14± 46,7	88,02± 38,26	-13,6± 44,48
<b>Vitamina D</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	3,93± 3,7	2,85± 2,06	-0,76± 2,94	5,33± 4,01	4,31± 3,75	-0,81± 4,07



<b>Contribución a las IR (%)</b>	74,55± 74,52	54,3± 42,27*	-13,32± 57,34	97,71± 61,89	78,24± 63,68	-14,82± 79,83
<b>Vitamina E</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	8,24± 2,96	7± 1,73	-1,42± 3,42	10,55± 5,49	7,34± 2,78**	-3,34± 4,87
<b>Contribución a las IR (%)</b>	96,44± 34,12	82,49± 21,09	-17,16± 37,51	121,96± 55,4	85,26± 28,98**	-38,03± 51,38
<b>NOTAS</b>						
IR: Ingestas Recomendadas. Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).						

En ambos grupos se observó una disminución de la ingesta de tiamina, aunque ésta se mantuvo por encima del 100% de la ingesta recomendada.

El consumo de vitamina C aumentó en el grupo experimental (p<0.01).

El consumo de vitamina A y D disminuyó en el grupo placebo quedando ambas por debajo de la ingesta recomendada (p<0.01 y p<0.05 respectivamente), mientras que la vitamina E lo hizo en el grupo experimental (p<0.01) quedando igualmente por debajo de la ingesta recomendada.

**Tabla 44R . Parámetros dietéticos relacionados con la ingesta de minerales durante el estudio en función del grupo de tratamiento (%).**

	Producto Placebo (n=25)			Producto experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Calcio</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	965,72± 247,36	943± 256,61	-26,59± 294,7	1069,35± 482,58	899,56± 366,31**	-185,76± 290,14
<b>Contribución a las IR (%)</b>	84,52± 21,57	83,41± 25,45	-1,41± 25,82	93,67± 45,4	79,32± 36,72**	-15,87± 24,3
<b>Fósforo</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	1432,76± 292,67	1355,59± 287,9	-92,32± 372,07	1577,19± 580,98	1341,28± 394,04**	-250,52± 360,82
<b>Contribución a las IR (%)</b>	204,68± 41,81	193,66± 41,13	-13,19± 53,15	225,31 ±83	191,61± 56,29**	-35,79± 51,54
<b>Magnesio</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	307,64± 86,54	293,64± 76,08	-16,91± 84,3	318,54± 116,77	291,28± 91,76	-29,4± 76,63
<b>Contribución a las IR (%)</b>	83,46± 4,63	79,5± 18,29	-5,46± 22,82	86,44± 30,15	78,92± 3,57	-7,95± 21,49
<b>Hierro</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	14,76± 5,15	12,15± 2,82**	-2,81± 4,48	14,77± 5,61	14,13± 5,1	-0,83± 4,98

<b>Contribución a las IR (%)</b>	129,11± 60,42	102,64± 36,18*	-25,94± 43,2	123,21± 63,23	118,28± 58,37	-7,16± 38,44
<b>Zinc</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	9,89± 2,31	8,14± 1,96**	-1,8± 2,32	10,65± 4,06	8,42± 2,98***	-2,37± 2,85
<b>Contribución a las IR (%)</b>	77,18± 20,1	63,56± 14,38**	-14,97± 18,9	83,28± 30,03	65,65± 20,33***	-18,53± 23,28
<b>Yodo</b>						
<b>Ingesta (µg/día)</b>	87,08± 34,25	78,21± 28,28	-9,98± 31,43	92,35± 33,52	81,87± 30,37	-11,61± 38,26
<b>Contribución a las IR (%)</b>	58,05± 22,84	52,14± 18,85	-6,65± 20,95	61,57± 22,35	54,58± 20,25	-7,74± 25,51
<b>Selenio</b>						
<b>Ingesta (µg/día)</b>	63,91± 20,84	68,31± 22,96	5,79± 21,05	74,45± 27,65	79,79± 33,66	5,18± 29,9
<b>Contribución a las IR (%)</b>	107,61± 36,88	114,74± 34,12	7,91± 35,75	126,33± 44,23	133,43± 50,33	7,17± 51,78
<b>Sodio</b>						
<b>Ingesta (mg/día)</b>	2339,8± 908,77	1432,86± 540,7***	-954,82± 1020,83	2800,73± 1286,46	1737,4± 841,51***	-1084,76± 860,44
<b>Contribución al ON (%)</b>	116,99± 45,44	71,64± 27,04***	-47,74± 51,04	140,04± 64,30	86,87± 42,08***	-54,24± 43,02
<b>NOTAS</b>						
IR: Ingesta recomendada; ON: Objetivo Nutricional.						
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (**p<0,01; ***p<0,001).						

En lo que respecta a la ingesta de oligoelementos, en ambos grupos cayó significativamente la ingesta de Zinc ( $p<0.01$  para el descenso del grupo placebo y  $p<0.001$  en el grupo experimental) y de Sodio ( $p<0.001$  en ambos casos). En el caso del Zinc, esto supuso que la ingesta quedase en torno al 63-65% de la ingesta recomendada.

En el caso del sodio, la disminución de la ingesta se asoció a una mejor adecuación a los objetivos nutricionales propuestos.

En el grupo placebo, la ingesta de hierro disminuyó con respecto al inicio ( $p<0.01$ ) aunque quedó dentro de la ingesta recomendada.

En la tabla 45R se muestra los resultados en cuanto a frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos.

**Tabla 45R . Consumo de los distintos grupos de alimentos durante el estudio en función del tratamiento (X±DS).**

	Producto Placebo (n=25)			Producto experimental (n=26)		
Raciones	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>Cereales (raciones/d)</b>	2,87±1,3	3,12±0,92	0,25±1,43	3,35±1,78	3,05±1,21	-0,32±1,47
<b>Legumbres (rac. /semana)</b>	1,79±1,32	1,49±0,71	-0,3±1,18	1,57±1,03	1,61±0,96	-0,02±1,27
<b>Frutas (raciones/d)</b>	2,15±2,26	2,68±0,79	0,53±2,16	1,54±1,21	2,53±0,86***	1,01±1,08
<b>Verduras (raciones/d)</b>	1,22±0,75	1,94±0,33***	0,72±0,76	1±0,63	1,66±0,4***	0,67±0,63
<b>Carnes (rac. /semana)</b>	5,14±2,37	5,63±2,44	0,49±3,57	4,69±2,95	4,92±2,2	0,34±3,16
<b>Pescados (rac. /semana)</b>	2,97±1,86	4,4±2,29*	1,42±2,6	3,64±1,85	4,67±1,69**	1,01±1,49
<b>Huevos (rac. /semana)</b>	1,96±1,09	2,2±1,15	0,4±1,72	2,46±1,17	1,91±0,98	-0,45±1,67
<b>Lácteos (raciones/d)</b>	2,57±1,16	2,92±0,94	0,35±1,4	2,71±1,49	2,62±0,87	-0,12±1,27
<b>Aceite (raciones/d)</b>	2,5±1,27	2,32±0,97	0,02±1,58	3,1±1,24	2,4±0,75*	-0,66±1,27
<b>Frutos secos (rac. /semana)</b>	2,42±3,44	0,23±0,48**	-2,09±3,36	2,63±3,22	0,69±1,36*	-1,92±3,49
<b>Dulces (rac. /semana)</b>	4,14±4,61	0,1±0,2***	-3,87±4,52	3,9±4,01	0,72±0,87***	-3,15±4,18
<b>Precocinados (rac. /semana)</b>	0,68±0,93	0,16±0,44**	-0,52±0,86	1,31±0,95#	0,3±0,59***	-1±0,91
<b>Bebidas alcohólicas baja graduación</b>	0,42±0,59	0,09±0,12*	-0,32±0,58	0,54±0,73	0,11±0,15**	-0,43±0,65
<b>Bebidas alcohólicas alta graduación</b>	0,17±0,47	0,17±0,45	0±0,27	0,28±0,79	0±0	-0,28±0,79
<b>Bebidas no alcohólicas</b>	1,87±4,03	0,79±1,96	-1,08±3,92	3,03±6,56	0,89±1,87	-2,1±7,05
<b>Agua (raciones/d)</b>	6,22±3,32	6,42±3,09	0,2±3,87	5,52±2,79	7,96±1,93***	2,56±2,41†
<b>NOTAS</b>						
Diferencias al inicio del estudio en función del grupo de tratamiento (#p<0,05).						
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).						
Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento (†p<0,05)						

Como puede observarse, la única diferencia significativa entre grupos fue el consumo de agua, que fue mayor en el grupo experimental (p<0.05)

En ambos grupos se produjo un incremento del consumo de verduras y de pescados. Asimismo, se constato una disminución del consumo de frutos secos, de dulces y de alimentos precocinados.

Sólo en el grupo experimental pudo observarse un aumento del consumo de frutas y una disminución del consumo de aceite.

Para el resto de grupos alimentarios no se observaron cambios significativos.

### 3.12. Otros resultados.

#### 3.12.1. Parámetros hematológicos y bioquímicos

En la tabla 46R se muestran los resultados referentes a los parámetros bioquímicos y hematológicos al inicio y al final de la intervención en función del grupo asignado .

**Tabla 46R . Parámetros bioquímicos y hematológicos durante el estudio en función del grupo de tratamiento (X±DS)**

	Producto placebo (n=26)			Producto experimental (n=25)		
	Inicio	Fin	Dif.	Inicio	Fin	Dif.
<b>ASAT / GOT (UI/L)</b>	22,2±5,3	22±6,2	-0,1±6,3	20,6±3,4	20,1±3,7	-0,6±2,5
<b>ALAT / GPT (UI/L)</b>	25,4±12	23,7±9	-1,7±8,4	22,1±7,8	21,2±7,6	-1±4,9
<b>Urato (mg/dL)</b>	5,6±1,2	5,6±1,4	-0,1±0,7	5,3±1,2	5,3±1,3	0,1±0,7
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,0±0,2	1,0±0,2*	0,0±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1°	0,0±0,1
<b>Tiempo de Protrombina (segundos)</b>	11,1±0,5	11,5±0,5***	0,4±0,4	11,1±0,6	11,2±0,6	0,1±0,5†
<b>ACT Protrombina (%)</b>	105,3±6,5	100±6,2***	-5,4±5,6	105,7±8	104,5±7,9	-1,2±7†
<b>Hematíes (x10e6/microL)</b>	4,9±0,6	4,7±0,5**	-0,2±0,3	4,8±0,3	4,6±0,3***	-0,2±0,2
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,4±1,4	14,5±1,5	0,2±0,7	14,3±1	14,2±0,8	-0,1±0,5
<b>Plaquetas (x10e3/microL)</b>	262,5±57,2	227,8±54***	-34,7±26,8	282,6±65,4	253,4±66,9** *	-29,2±21,3

#### NOTAS

Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento ( $^{\circ}$ p<0,1; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento ( $\dagger$ p<0,05)

Como puede observarse, tras la intervención observamos diferencias significativas entre grupos en lo referente al tiempo protrombina que aumentó en el grupo placebo (p<0.05) y de la actividad de la misma que disminuyó en el grupo placebo (p<0,05) aunque en ambos casos se mantuvo dentro de los rangos de normalidad de ambos parámetros (10-15 segundos y alrededor del 60-100% respectivamente).

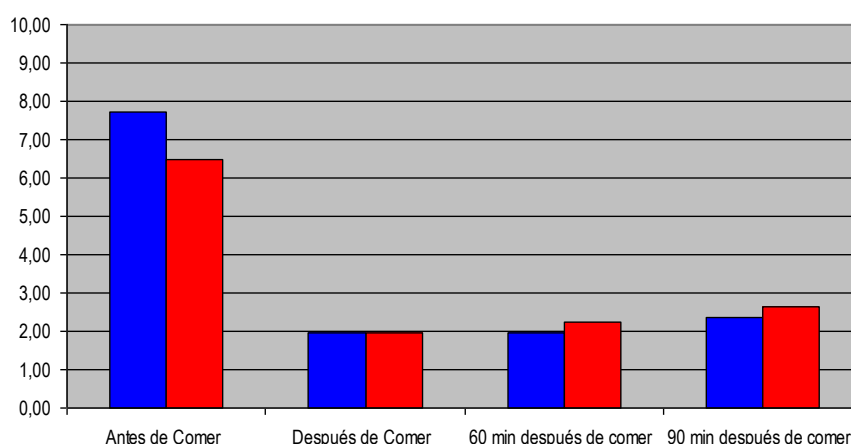
En ambos grupos disminuyó el hematocrito y el número de plaquetas, aunque siempre dentro del rango de normalidad para ambos parámetros y sin alcanzar significación estadística.

#### 3.12.2. Parámetros de saciedad

El estudio de la saciedad medida mediante la escala visual analógica para evaluar la motivación/saciedad al comer no mostró diferencias significativas en función del tratamiento.

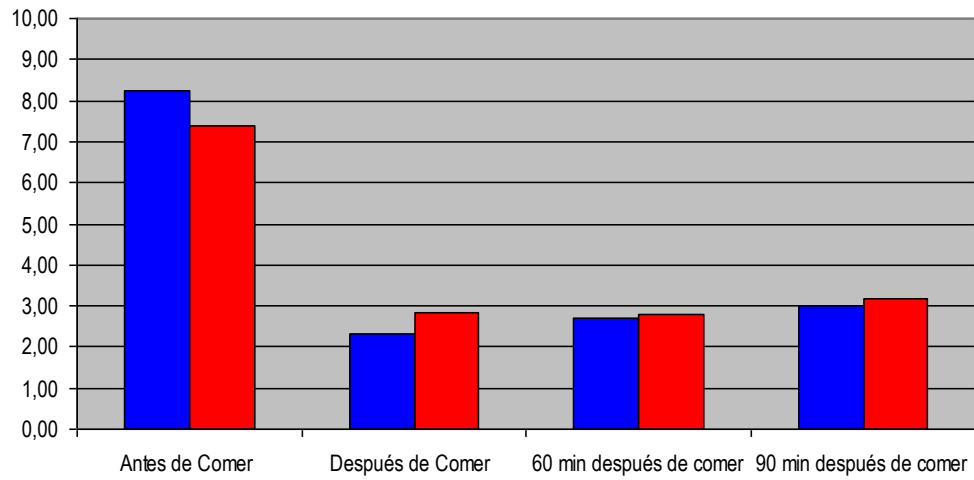
Los resultados fueron similares para las cinco preguntas antes, después de comer, 60 y 90 minutos después de haber terminado la ingesta del menú tipo (Figuras 3R, 4R, 5R, 6R, 7R)

**Figura 3R:** Puntuaciones obtenidas en la pregunta 1:  
¿Cuán intenso es su deseo de comer en este momento?



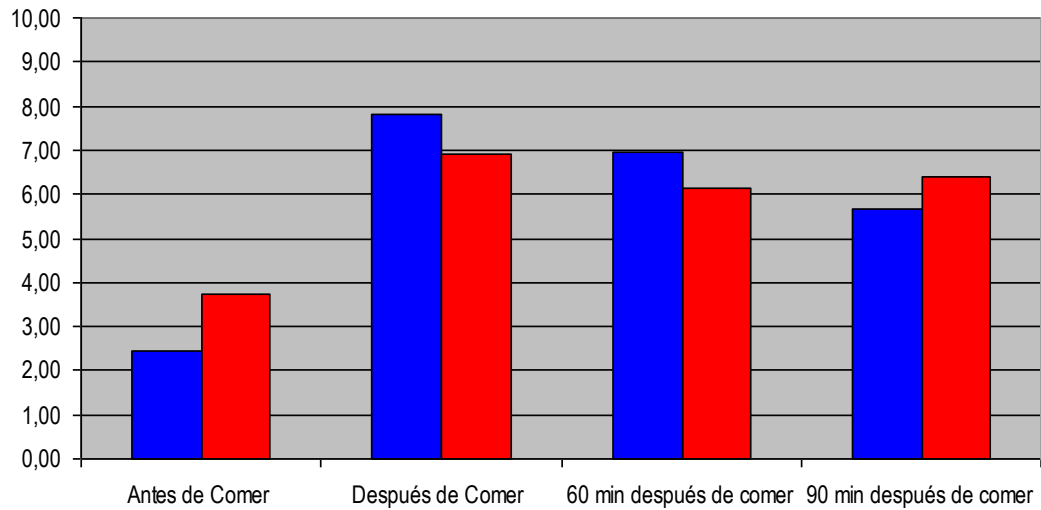
Azul= Producto Placebo . Rojo = Producto Experimental  
No diferencias significativas

**Figura 4R:** Puntuaciones obtenidas en la pregunta 2:  
¿Cuánta hambre siente en este momento?



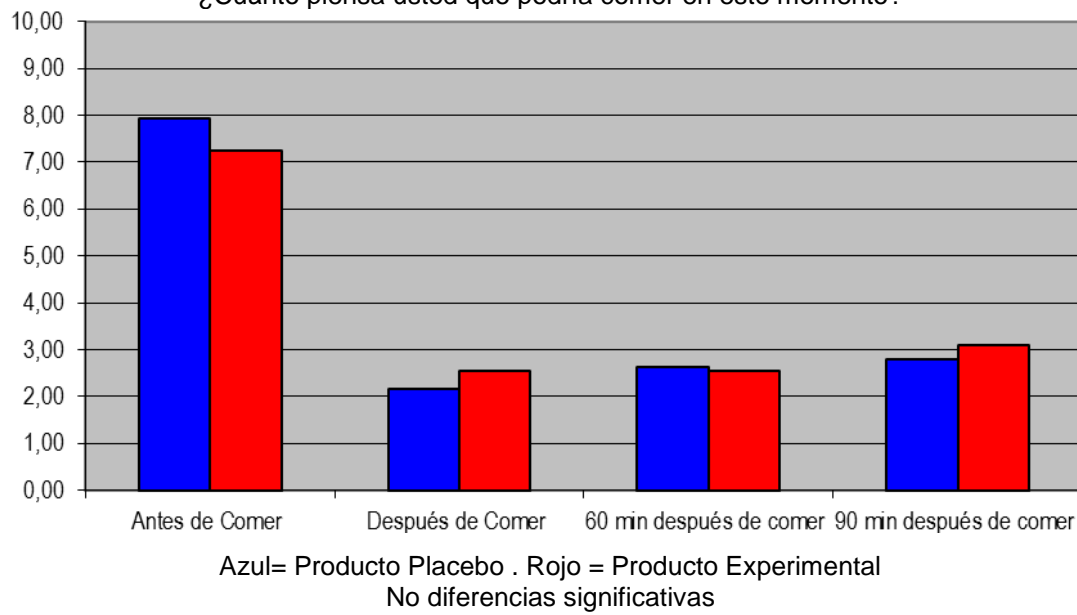
Azul= Producto Placebo . Rojo = Producto Experimental  
No diferencias significativas

**Figura 5R:** Puntuaciones obtenidas en la pregunta 3:  
¿Cómo de saciado se encuentra en este momento?

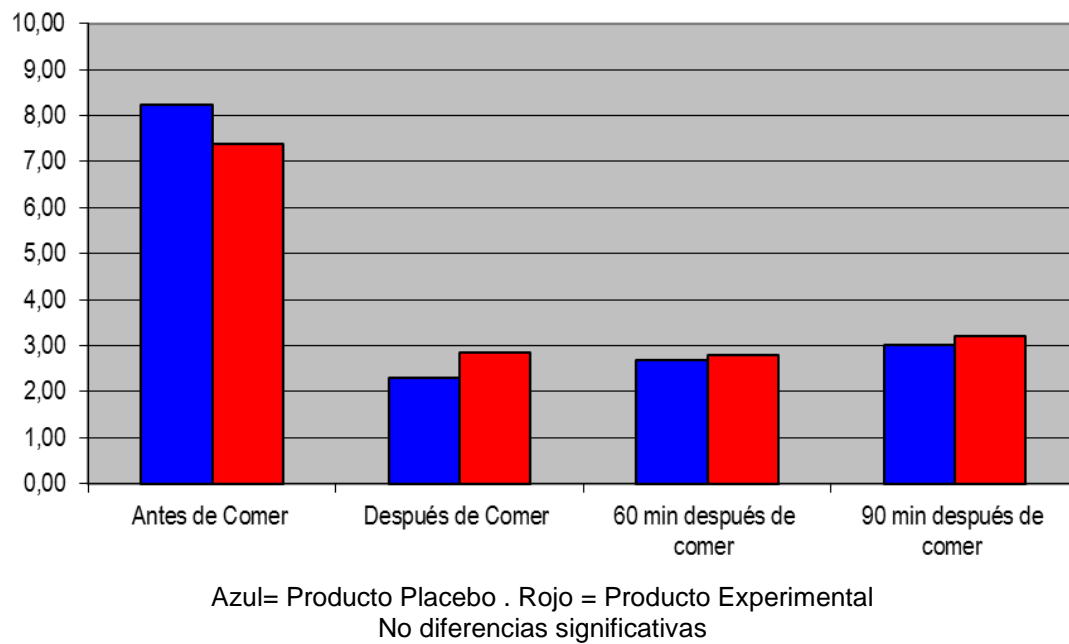


Azul= Producto Placebo . Rojo = Producto Experimental  
No diferencias significativas

**Figura 6R:** Puntuaciones obtenidas en la pregunta 4:  
¿Cuánto piensa usted que podría comer en este momento?



**Figura 7R:** Puntuaciones obtenidas en la pregunta 5:  
¿Cómo de placentero sería para usted comer en este momento?



### 3.12.3. Parámetros de actividad física

En la tabla 47R se muestran los resultados de la realización de actividad física. No encontramos diferencias significativas en función de la intervención.

En el grupo experimental la actividad física aumentó en METs a la semana con respecto al inicio del estudio ( $p < 0.01$ )

**Tabla 47R . Parámetros indicadores de la actividad física durante el estudio en función del grupo de tratamiento ( $X \pm DS$ )**

	Producto Placebo (n=25)			Producto Experimental (n=26)		
	Inicio	Fin	Diferencia	Inicio	Fin	Diferencia
<b>Actividad Física</b>						
<b>MET (min/semana)</b>	1211,08± 977,11	1561,7± 875	170,42± 970,53	826,31± 558,96	1322,98± 1062,17**	496,67± 992,02
<b>Grado de actividad física*</b>						
<b>Ligera (%personas)</b>	26,10	13,00	-13,10	46,20	19,20	-27,00
<b>Moderada (%personas)</b>	34,80	43,50	8,70	42,30	53,80	11,50
<b>Activa (%personas)</b>	39,10	43,50	4,40	11,50	26,90	15,40
<b>NOTAS</b>						
* Clasificación de la actividad física en función del método IPAQ.						
Diferencias entre inicio y fin para un mismo grupo de tratamiento (** $p < 0,01$ )						

## 4. Resultados de seguridad

Como puede observarse en la tabla 48R, los efectos adversos experimentados fueron menores, leves y similares entre ambos grupos de intervención.

**Tabla 48R : efectos adversos experimentados por los sujetos participantes en el estudio en función del producto consumido.**

	Producto Placebo	Producto Experimental	Valor P
<b>Nauseas %</b>	-	5%	NS
<b>Acidez %</b>	18.2%	10%	NS
<b>Diarrea %</b>	-	10%	NS
<b>Estreñimiento %</b>	9.1%	5%	NS



<b>Distensión abdominal %</b>	4.5%	5%	NS
<b>Halitosis %</b>	-	-	NS

**NOTAS**

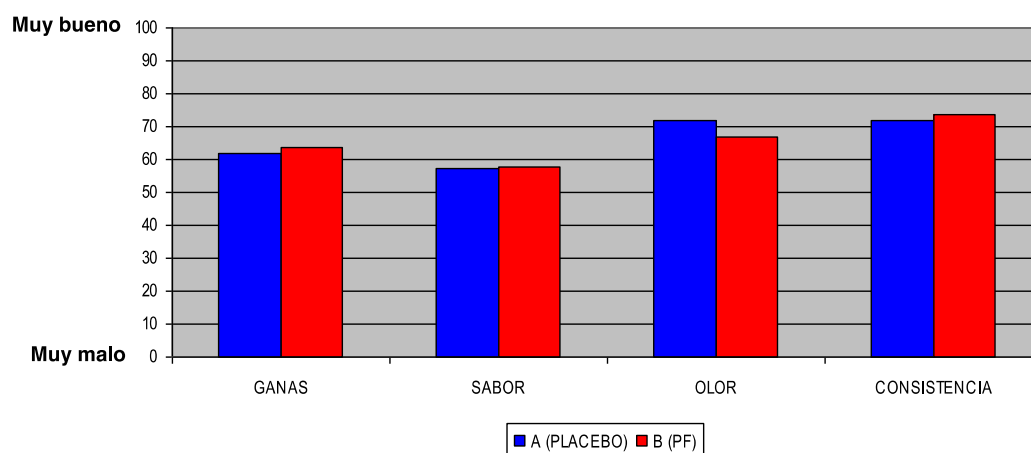
**NS: Diferencias estadísticamente no significativas**

## 5. Resultados de la percepción sensorial

En la figura 2R puede observarse la puntuación que los sujetos participantes en el estudio atribuyeron a los productos experimental y placebo.

No encontramos diferencias significativas entre tratamientos.

Figura 2R: Valoración de diferentes aspectos de la percepción sensorial de los productos consumidos tras la intervención





## Discusión

---



## 1. Sobre las características del estudio

El presente estudio piloto reúne características que lo convierten, probablemente, en el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado hasta la fecha en el que, formando parte de un plan integral para la pérdida de peso en sujetos con sobrepeso y obesidad acorde con las guías de práctica clínica vigentes, se evalúan los beneficios sobre el perfil inflamatorio de la suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega-3 procedentes del pescado en dosis correspondiente a un alimento funcional.

*La primera de estas características guarda relación con la dosis de ácidos grasos Omega-3 administrada.*

La gran mayoría de los ensayos clínicos realizados con ácidos grasos omega 3 procedentes del pescado utilizan dosis consideradas terapéuticas ( $\geq 1,5\text{g/d}$  y hasta 8g, con una alta variabilidad entre estudios según recientes metanálisis publicados a este respecto (Delgado-Lista, 2012) (López-Huertas, 2012) (Martínez- Victoria, 2012) (Rangel-Huerta, 2012)).

Por el contrario, el presente estudio no tiene por objetivo el tratamiento con ácidos grasos Omega-3 sino aportar mediante un vehículo muy arraigado en nuestra cultura gastronómica, como es el aceite de oliva virgen extra, la cantidad de ácidos grasos Omega-3 que, de media, necesitaría nuestra población para alcanzar los requerimientos nutricionales de Omega-3 diarios propuestos por las organizaciones nacionales e internacionales competentes en la materia (WHO, 2003) (FAO/WHO, 2008), (AHA, 2009) (ADA, 2008) (EFSA, 2010), (SENC 2011). El presente estudio plantea la intervención, por tanto, en el campo de los alimentos funcionales.

*En segundo lugar, la calidad de los ácidos grasos Omega-3 administrados.*

En este caso, la obtención de los ácidos grasos Omega-3 procedentes del pescado se ha llevado a cabo mediante un complejo proceso de fraccionamiento y concentración que permitió obtener un aceite de pescado de grado humano, de alta calidad muy rico en DHA y en menor proporción de EPA

en forma de triglicéridos. Los ácidos grasos Omega-3 incluidos en el producto PE han sido obtenidos como parte de un proyecto desarrollado por el grupo de Investigación de Tecnología de los Alimentos de la Universidad Autónoma de Madrid en colaboración con la empresa NOBO SL.

*En tercer lugar, el vehículo o la forma que se ha utilizado para aportar la cantidad elegida de ácidos grasos Omega-3.*

La mayoría de los estudios publicados en referencia a los efectos sobre marcadores inflamatorios, control de peso, diabetes incidente y/o síndrome metabólico administran la correspondiente dosis de ácidos grasos Omega-3 procedentes de pescado en forma de cápsulas blandas (Spencer, 2013), (Lang, 2013), (Mohammadi, 2012) (González- Acevedo, 2013), (DeFina, 2011) (Thorsdottir, 2007) (Kabir, 2007) (Hill, 2007), (Krebs, 2007), (Munro, 2013), (Itariu, 2012), productos lácteos enriquecidos (Carrero, 2004) (Visioli, 2000), (Baró, 2003), (Benito, 2006) cereales enriquecidos (Harrison, 2004) margarinas (Sorensen, 1998), (Berasategui, 2010), productos cárnicos enriquecidos (Bermejo, 2014), pescados azules (Ramel, 2009) (Kondo, 2010) etc.

Por el contrario, en el presente estudio se decidió elegir aceite de oliva virgen extra de gran calidad por ser éste un alimento que, normalmente, forma parte de nuestra alimentación y que, en países de la cuenca Mediterránea como el nuestro constituye la principal fuente de grasa de la dieta. Ello nos llevó a pensar que podría ser un magnífico vehículo para la incorporación de los ácidos grasos Omega-3 que permitirían a los sujetos del estudio alcanzar los requerimientos nutricionales diarios de éstos.

*Y cuarto, la elección del placebo.*

A diferencia de muchos de los estudios ya referidos, en el presente estudio se utilizó aceite de oliva virgen extra en lugar de aceite de parafina, soja etc como placebo, asumiendo que algunos de los efectos a analizar como el perfil lipídico o el de estrés oxidativo podrían verse modificados por el reconocido poder antioxidante, entre otros, del aceite de oliva virgen extra (Pérez-Jiménez, 2005)

Sofi y colaboradores, publicaron en el año 2010 un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que presenta algunas características en común con el presente

estudio (Sofi, 2010). En este caso, se intervino sobre un número menor de sujetos, en concreto, un total de 11 sujetos, siendo el principal criterio de inclusión el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica independientemente de su índice de masa corporal.

La intervención consistía en la suplementación con 6,5 ml aceite de oliva (no virgen extra) enriquecido con ácidos grasos Omega-3 (sin que se especifique en la publicación la procedencia de dichos ácidos grasos Omega-3) durante un año. El grupo control tomó como la misma cantidad de aceite de oliva sin ácidos grasos Omega-3. No se planteó intervención nutricional ni de cambio de hábitos de vida.

La variable principal de resultado guardó relación con la esteatosis hepática no alcohólica, el perfil lipídico y glucémico y el estrés oxidativo. No se estudiaron variables inflamatorias ni antropométricas.

En este estudio, la suplementación con aceite de oliva enriquecido en ácidos grasos omega-3 se asoció a mejoría ecográfica y bioquímica de la esteatosis hepática.

## 2. Sobre los resultados en los marcadores de inflamación

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no se asoció a una disminución de los marcadores de inflamación estudiados en sujetos con sobrepeso y obesidad cuando se comparó con placebo.***

Entendida la obesidad como una enfermedad metabólica con un componente de inflamación sistémica de bajo grado y asumiendo el potencial antiinflamatorio atribuido a los ácidos grasos Omega-3, nuestra hipótesis de partida incluía que la suplementación a dosis funcionales con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedentes del pescado se asociara a una disminución de la inflamación sistémica objetivable mediante la disminución de los parámetros cuantificados. La ausencia de estos hallazgos se analiza en los siguientes párrafos.

### Proteína C Reactiva (PCR)

En el caso de la PCR, cuyos niveles de normalidad son conocidos, se hizo un subanálisis posterior con el objetivo de establecer el estatus inflamatorio de los pacientes de la cohorte.

En la tabla 1D (Tabla 1 de la Discusión) se analiza número de casos que había en cada grupo en función del valor de PCR considerado normal (PCR <5mg/dl) con respecto a las consideradas patológicas (PCR >5mg/dl).

**Tabla 1D: Valores de PCR en los grupos en función de los valores de normalidad del laboratorio de Análisis clínicos del Hospital La Paz**

PCR basal	Producto Placebo		Producto Experimental	
	V1	V3	V1	V3
PCR <5mg/dl (nº de casos y valor medio ±DS)	21 casos 2,01±1,1	18 casos 1,44±0,78	18 casos 2,52±1,16	19 casos 2,43±1,38



<b>PCR <math>\geq 5\text{mg/dl}</math> (nº de casos y valor medio <math>\pm\text{DS}</math>)</b>	4 casos 17,47 $\pm$ 8,37	7 casos 9,48 $\pm$ 4,26	7 casos 11,52 $\pm$ 8,06	6 casos 15,95 $\pm$ 12,11
<b>No diferencias significativas.</b>				

Como puede observarse en la tabla 1D, la distribución de casos en función de los niveles basales de PCR fue comparable entre los dos grupos de intervención (no diferencias significativas). Tampoco las medias de cada uno de los grupos establecidos en función del valor inicial de PCR fueron diferentes al inicio y/o tras la intervención.

Sin embargo, de forma global, podemos decir que los pacientes de este estudio, a juzgar por sus valores de PCR, estaban, en general, poco inflamados.

En un subanálisis centrado sólo en aquellos que presentaban valores de PCR  $\geq 5\text{mg/dl}$  encontramos los siguientes resultados (Ver Tabla 2D).

**Tabla 2D: Subanálisis de pacientes con PCR consideradas patológicas**

	Producto placebo (4 casos, 16%)			Producto funcional (7 casos, 27%)		
	V1	V3	Diferencia	V1	V3	Diferencia
<b>Valores de PCR</b>	17,45 $\pm$ 16,75	4,10 $\pm$ 4,09	-13,37 $\pm$ 17,05	11,52 $\pm$ 8,07	11,21 $\pm$ 10,99	-0,52 $\pm$ 3,52
<b>Nota:</b> Expresado en media y desviación estándar No se obtuvo significación estadística en función de la intervención, tampoco intragrupo.						

Como puede observarse, tampoco se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR tras la intervención en el grupo de sujetos con PCR basal en valores patológicos. Si que se observa, un mayor descenso de los valores de PCR en el grupo placebo, aunque sin significación estadística.

El análisis de la varianza para distintas combinaciones de pares variables, como se muestra en el apartado de los resultados e inflamación no mostró cambios significativos de PCR atribuibles al tratamiento para sexo, pérdida de peso, IMC de partida o niveles de colesterol basal (Ver tablas 4R, 5R, 6R y 7R).

La proteína C reactiva es un marcador de extremadamente sensible de inflamación sistémica. De síntesis a nivel hepático, en el paciente obeso su mayor producción de PCR vendría determinada por la mayor presencia de citoquinas proinflamatorias procedentes del tejido adiposo (Pepys, 2003).

A pesar de que estudios previos han mostrado cierta correlación entre los niveles de PCR y la obesidad (Yudkin, 1999) (Fronczyk, 2014) (Li, 2014), la cohorte analizada en el presente estudio, formada por sujetos con sobrepeso y obesidad, y con circunferencia de cintura de alto riesgo, presentó niveles no patológicos de PCR en mas de 2/3 de los casos (Ver tabla 1D). De hecho, basalmente, sólo el 21% de los casos presentaron cifras de PCR concordantes con cierto estatus inflamatorio sistémico.

No obstante, en el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables tratamiento asignado e IMC de partida ( $>$  o  $<$  de  $35\text{kg/m}^2$ ) se ha podido observar como en ambos grupos, IMC mayores presentan valores de PCR basales mayores que aquellos con IMC menores ( $p<0.001$ ) (Ver tabla 5R)

En la literatura podemos encontrar estudios que observan el papel antiinflamatorio (medido mediante determinación de PCR) de la suplementación con ácidos grasos Omega 3 (en su mayoría en dosis terapéuticas) en situaciones que cursan con inflamación sistémica crónica de origen no autoinmune (Browning, 2007)(<sup>2</sup>Mozaffarian, 2011) (Li, 2014) (Skulas-Ray, 2015) y otros que, en línea con los hallazgos del presente estudio, no han podido demostrar este efecto de los ácidos grasos Omega-3 (Jellema, 2004), (Benito, 2006), (Peterson, 2010), (Gammelmarm, 2012), (Itariu, 2012), (Mohammadi, 2012) (Mackay, 2012) (Munro, 2013) (Flock, 2014).

En un metanálisis recientemente publicado (Rangel-Huerta, 2012) sobre los efectos de la suplementación con ácidos grasos Omega 3 se concluye que existe una asociación entre éstos y los biomarcadores plasmáticos de inflamación, reflejando un menor estado de inflamación y daño endotelial en la enfermedad cardiovascular y otras enfermedades crónicas y agudas como la enfermedad renal crónica, la sepsis o la pancreatitis aguda. Se incluyeron un total de 26 estudios, 10 de los cuales estaban centrados en sujetos sanos.

No todos los estudios en sanos demostraron que la suplementación con ácidos grasos Omega 3 disminuyese los niveles de PCR.

En los estudios centrados en sujetos con enfermedad cardiovascular (8 en total), de los 5 que cuantificaron PCR sólo 2 consiguieron demostrar la disminución ésta en respuesta a los ácidos grasos Omega 3.

En el metanálisis de Li y colaboradores, se observó que los ácidos grasos omega-3 administrados en forma de suplementos se asociaron a una disminución de PCR, IL6 y TNF $\alpha$ , en tres modelos de sujetos: sanos, con enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes, por el contrario cuando los ácidos grasos omega-3 procedentes se tomaban a partir de la dieta, no se observaba dicho efecto sobre PCR y TNF $\alpha$  (Li, 2014).

→ *En el presente estudio no ha sido posible demostrar que la suplementación durante 8 semanas con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega 3 de alta calidad procedentes del pescado se asocie a disminución de los niveles de PCR en un modelo de inflamación sistémica crónica de bajo grado no autoinmune como es el sobrepeso y/o obesidad en el contexto del síndrome metabólico. Es probable que la dosis, el tiempo de exposición o estatus inflamatorio basal haya contribuido a la ausencia de resultados.*

### Fibrinógeno

En el caso del fibrinógeno, el número de casos que basalmente presentaba cifras consideradas patológicas e indicativas de inflamación fue bastante

superior (44 casos, 86% de la cohorte global) con un reparto homogéneo en los dos brazos de intervención.

En la tabla 3D se presenta el análisis sólo de aquellos sujetos con valores patológicos de fibrinógeno, asumiendo la normalidad del laboratorio de Análisis clínicos del Hospital Universitario La Paz entre 150 y 350 mg/dl.

<b>Tabla 3: Subanálisis de pacientes con cifras de Fibrinógeno patológicas (Fibrinógeno <math>\geq 350</math> mg/dl )</b>						
	<b>Producto placebo (22 casos, 88%)</b>			<b>Producto experimental (22 casos 85%)</b>		
	V1	V3	Diferencia	V1	V3	Diferencia
<b>Fibrinógeno (en mg/dl)</b>	448,22 $\pm$ 53,03	458,18 $\pm$ 75,28	9,95 $\pm$ 75,26	457,95 $\pm$ 76,38	453,91 $\pm$ 68,65	-4,04 $\pm$ 43,16
<b>Notas</b> <b>No diferencias significativas ni intragrupo ni entre los grupos.</b>						

Tampoco en este caso se obtuvo significación estadística en función de la intervención o en función de los grupos.

Como en el caso de PCR, en el análisis de la varianza en función del IMC y del tratamiento se observó significación estadística para las diferencias en los valores basales en aquellos con IMC  $>35\text{kg/m}^2$  atribuibles al peso ( $p<0.05$ ) y la interacción entre el peso y el tratamiento asignado ( $p<0.001$ ). Ver tabla 5R. El análisis estadístico no nos permitió establecer la naturaleza de la diferencia, si bien, parece que en el grupo experimental ambos valores difieren de los hallados en el otro grupo.

A diferencia de lo que ocurriría con la PCR, las referencias en la literatura sobre los efectos de los ácidos grasos Omega 3 sobre fibrinógeno, entendido este como marcador de inflamación, son menos abundantes.

En el metanálisis de Rangel-Huerta y colaboradores sobre las propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos Omega-3, sólo dos de los 26 estudios seleccionados habían cuantificado fibrinógeno (Nilsen, 1993) (Browning, 2007). En ambos casos la dosis de ácidos grasos Omega 3 fue terapéutica (6g de etil-

ésteres concentrados y 1,3g de EPA + 2,9g DHA, respectivamente). Nilsen y colaboradores observaron un descenso de los niveles de fibrinógeno tras la suplementación con ácidos grasos Omega 3 (Nilsen, 1993), pero no así el grupo de Browning y colaboradores (Browning, 2007).

Otros estudios tampoco pudieron confirmar el efecto de los ácidos grasos Omega 3 sobre el fibrinógeno (Schmidt, 1990) (Mackay, 2012)

→ *En el presente estudio no ha sido posible demostrar que la suplementación durante 8 semanas con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega 3 de alta calidad procedentes del pescado se asocie a disminución de los niveles de Fibrinógeno en un modelo de inflamación sistémica crónica de bajo grado como es el sobrepeso y/o obesidad en el contexto del síndrome metabólico. Es probable que la dosis, el tiempo de exposición o estatus inflamatorio basal haya contribuido a la ausencia de resultados.*

#### Factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)

En el caso del factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) aunque no encontramos diferencias en función de la intervención si que las encontramos a nivel intragrupo. Así, las cifras de PAI-1 disminuyeron de forma significativa en ambos grupos placebo y experimental ( $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente). Ver tabla 3R.

El desequilibrio en la síntesis de adipoquinas forma parte del sustrato fisiopatológico de la obesidad. PAI-1 es una de las adipoquinas más relevantes. El exceso de tejido adiposo estimula una mayor producción de PAI-1 y con ello, la alteración del proceso de fibrinólisis clásicamente asociado a la obesidad (Cesari, 2010).

La distribución del exceso de grasa que caracteriza a la obesidad constituye un factor relevante en lo que respecta a la síntesis de PAI-1 por el tejido adiposo, siendo la correlación muy positiva para la tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo (<sup>2</sup>Yudkin, 1999) (Barnard, 2016).

Los efectos de los ácidos grasos Omega 3 sobre las concentraciones de PAI-1 son controvertidos. Algunos estudios encontraron efectos desfavorables (incrementándolas) (Emeis, 1989) que, sin embargo, no se han confirmado con posterioridad (Hansen 2000). Otros han observado disminución de los niveles de éste tras la suplementación con Omega-3 (Kabir, 2007)

Jellema y colaboradores observaron en 11 hombres obesos (IMC 30-35kg/m<sup>2</sup>) que la suplementación con dosis moderadas de ácidos grasos Omega 3 (1,35g/d de omega 3 en cápsulas) no conseguía superar los beneficios sobre los marcadores de inflamación sistémica que se obtenían a través de la pérdida moderada de peso (Jellema, 2004).

→ *En el presente estudio no ha sido posible demostrar que la suplementación durante 8 semanas con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega 3 de alta calidad procedentes del pescado se asocie a disminución de los niveles del factor inhibidor del factor activador del plasminógeno-1 en un modelo de inflamación sistémica crónica de bajo grado como es el sobrepeso y/o obesidad en el contexto del síndrome metabólico. Es probable que la dosis, el tiempo de exposición o estatus inflamatorio basal haya contribuido a la ausencia de resultados.*

#### Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF $\alpha$ )

TNF $\alpha$  fue la primera citoquina inflamatoria identificada en el tejido adiposo de un animal de experimentación obeso (Hotamisligil, 1993).

Los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre TNF $\alpha$  como marcador de la inflamación a nivel del tejido adiposo han sido objeto de estudio en varias publicaciones.

Jellema y colaboradores no observaron la disminución de TNF $\alpha$  tras la suplementación con 1,3g/d de ácidos grasos Omega-3 durante 6 semanas en varones obesos (Jellema, 2004).

Dangardt y colaboradores si observaron disminución de TNF $\alpha$  tras la suplementación con cápsulas de 1,2g/d de ácidos grasos Omega-3 durante 3 meses en sujetos obesos adolescentes (Dangardt, 2010)

Gammelmark y colaboradores no observaron estos efectos sobre TNF $\alpha$  con dosis de 4g de aceite de pescado en cápsulas durante 6 semanas en sujetos con sobrepeso (Gammelmark, 2012).

Spencer y colaboradores tampoco observaron cambios en TNF $\alpha$  tras la suplementación con 4g/d de etil-ésteres de ácidos grasos omega 3 durante 12 semanas en sujetos con síndrome metabólico (Spencer, 2013).

Munro y colaboradores observaron efectos beneficiosos sobre TNF alfa en sujetos obesos tras la suplementación con dosis de 2.160g de ácidos grasos Omega-3 en forma de cápsulas) durante 12 semanas (Munro, 2013)

En el ya citado metanálisis de Li y colaboradores se observaron efectos de los ácidos grasos Omega 3 sobre TNF $\alpha$  en sujetos sanos y en sujetos con enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes. Los efectos de los ácidos grasos Omega-3 procedentes de la dieta sólo se estudiaron en paciente con enfermedades crónicas no autoinmunes y no se asociaron a descenso de TNF-alfa (Li, 2014).

→ *En el presente estudio no ha sido posible demostrar que la suplementación durante 8 semanas con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega 3 de alta calidad procedentes del pescado se asocie a disminución de los niveles del factor de necrosis tumoral en un modelo de inflamación sistémica crónica de bajo grado como es el sobrepeso y/o obesidad en el contexto del síndrome metabólico en concordancia con algunos estudios publicados en la literatura. Es probable que la dosis, el tiempo de exposición o estatus inflamatorio basal haya contribuido a la ausencia de resultados.*

### Adiponectina

Finalmente, dentro de la batería de marcadores inflamatorios cuantificados en el presente estudio, se midieron los niveles de adiponectina.

A Adiponectina se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y anti ateroscleróticas (Kondo, 2010).

Los niveles de Adiponectina se correlacionan negativamente con la obesidad (Gray, 2013). Así, Adiponectina disminuye conforme aumenta el IMC, pero también en relación con ciertos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la dislipidemia o el tabaquismo (Parker-Duffen 2014).

En sujetos con obesidad, los niveles bajos de Adiponectina se asocian a un incremento de enfermedad arterial coronaria (Kondo, 2010), (Gray, 2013).

Asferg y colaboradores establecieron los niveles de Adiponectina en 10200 sujetos de la cohorte del Copenhagen City Heart Study (Asferg, 2010). Esta cohorte prospectiva que incluyó a 20000 hombres y mujeres estaba centrada principalmente en la prevención de la enfermedad coronaria y el ictus (Aguib, 2015). El valor medio de Adiponectina en estos sujetos sanos (95% normopeso) fue de 8,93 mg/dl, siendo ligeramente superior en mujeres que en hombres.

Parker –Duffen y colaboradores, describen niveles de Adiponectina en sujetos sanos > de 4 mg/dl (Parker-Duffen 2014).

En general, los valores de Adiponectina parecen ser mayores en las mujeres que en los hombres, y ello podría deberse al efecto inhibitor de testosterona sobre la secreción de Adiponectina (Kondo, 2010)

En mujeres obesas Sanip y colaboradores, observaron cifras medias de Adiponectina realmente bajas, siendo la media de 0,000892 mg/dl (Sanip, 2013). En hombres obesos, Hara y colaboradores encontraron cifras de Adiponectina de alrededor de 0,47 mg/dL (Hara, 2003).

En los sujetos incluidos en el presente estudio el valor medio de adiponectina de la cohorte global al inicio del estudio fue de 2.79mg/dl (Ver tabla 4R).

Este valor, comparado con los datos de Asferg y colaboradores (Asferg, 2010) correspondientes a sujetos sanos es bajo, corroborando la relación entre Adiponectina y el IMC.



Sin embargo, en el presente estudio los niveles de Adiponectina para sujetos con sobrepeso no fueron tan bajos como los encontrados en las cohortes de Sanip y colaboradores (Sanip, 2013) o Hara y colaboradores (Hara, 2003) .

En nuestra cohorte, aunque las diferencias no fueron significativas, observamos que las mujeres obesas, independientemente de la intervención asignada presentaban niveles superiores a los de los varones obesos tanto al inicio, como al final del estudio, en concordancia con Kondo y colaboradores (Kondo, 2010). Ver tabla 4R

Como hallazgo inesperado, encontramos que, en el grupo placebo los niveles de Adiponectina disminuyeron al final del estudio ( $p < 0.05$ ) (Tabla 3R).

Este descenso afectó principalmente a las mujeres ( $p < 0.05$ ) (Tabla 4R) y a los sujetos con colesterol basal  $> 200 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0.05$ ) (Ver tabla 7R).

En el grupo experimental, esto sólo ocurrió en aquellos con  $\text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$  en el grupo experimental ( $p < 0.05$ ) (Ver tabla 5R).

Aunque no alcanzase significación estadística más que en los casos anteriormente descritos, en todos los casos se produjo un descenso de los niveles de Adiponectina tras la intervención.

A priori, estos hallazgos no resultan acordes con lo conocido sobre los mecanismos regulatorios de Adiponectina, pues en la literatura está descrito el incremento de los valores de ésta asociado a la pérdida de masa grasa. Teniendo en cuenta que la naturaleza de la intervención (Dieta equilibrada + restricción calórica, promoción de la actividad física y de hábitos de vida más saludable  $\pm$  ácidos grasos Omega-3) está en la línea de las recomendaciones para el control y pérdida de peso y que el resultado obtenido fue favorable en términos antropométricos (pérdida significativa de peso e IMC) no parece que este dato tenga una traducción clínica desfavorable.

En lo referente a la suplementación con ácidos grasos Omega- 3 y los valores de Adiponectina Gray y colaboradores en una revisión de la literatura que incluye 7 estudios (3 RCT, 2 observacionales y un estudio piloto aleatorizado) de los cuales 5 se realizaron en humanos (Patel, 2007), (Kondo, 2010)

(Gammelmark, 2012), (Itariu, 2012), (Koh, 2012) concluye que la mayoría de éstos coinciden en que la ingesta de ácidos grasos Omega-3 se asocia a un incremento significativo de los niveles de Adiponectina, tanto en sujetos normopeso como en sobrepeso y obesidad, así como en sujetos con dislipemia y diabetes y tras infarto de miocardio (Gray, 2013).

Este efecto de los ácidos grasos Omega-3 sobre Adiponectina parece ser más marcado para las mujeres (Kondo, 2010).

→ *En el presente estudio piloto no observamos que la suplementación con ácidos grasos Omega-3 a dosis funcionales durante 8 semanas se asociara a un incremento de los niveles de Adiponectina en concordancia con otros estudios publicados en la literatura (Kratz, 2008), (Koh, 2012), (Munro, 2013).*

→ *A modo conclusión global de este bloque, cabe la posibilidad de que la ausencia de cambios en los marcadores inflamatorios de la cohorte se deba a cualquier combinación de los siguientes factores:*

- *El consumo de ácidos grasos Omega-3 a las dosis recomendadas por los organismos nacionales e internacionales pudiera no ser efectiva en cuanto a la demostración de las propiedades antiinflamatorias.*
- *El tiempo de exposición a la suplementación con ácidos grasos Omega-3 requerido para observar efectos sobre los marcadores inflamatorios a las dosis utilizadas pudo haber sido insuficiente*
- *El modelo de enfermedad inflamatoria seleccionado pudo no ser el adecuado para demostrar las propiedades antiinflamatorias del consumo de omega-3 a bajas funcionales*
- *La baja intensidad del proceso inflamatorio sistémico en los pacientes incluidos en el presente estudio puede haber contribuido a la ausencia de resultados.*

### 3. Sobre los resultados en el perfil de lípidos plasmáticos

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas se asoció, en lo referente al metabolismo de los lípidos plasmáticos a una menor elevación de los valores de la ratio Apo B/ Apo A-1 estudiados en sujetos con sobrepeso y obesidad cuando se comparó con placebo.***

***Asimismo, en aquellos con una pérdida de peso  $< P_{50}$  se observó un menor descenso de los valores de Apo A-1 frente a placebo.***

***No se observaron otras diferencias significativas a favor o en contra de la intervención cuando se comparó con placebo.***

#### Ratio ApoB/ Apo A1

Aunque LDL-colesterol sea reconocido como el factor lipídico de riesgo por excelencia, para hacer una adecuada valoración del riesgo cardiovascular asociado en la práctica clínica habitual suelen determinarse otras variables como: HDL-c, TGs y algunas ratios como colesterol total/ HDL o LDL/HDL. Hace algo más de una década comenzó a plantearse la posibilidad de simplificar el estudio del perfil lipídico riesgo mediante el estudio de Apo B, Apo A-1 y de la ratio entre ambas.

Una de las ventajas que presentan es que no es necesario medirlas en ayunas. El 90% de la Apo B circulante forma parte de las LDL-colesterol. Apo B indicaría, por tanto, el número de lipoproteínas potencialmente aterogénicas mientras que Apo A-1 reflejaría las partículas no aterogénicas de HDL.

La ratio Apo B/ Apo A-1 está se correlaciona de forma positiva y lineal con el riesgo de infarto de miocardio, de ictus y de otras enfermedades cardiovasculares como se observó en los estudios AMORIS (Walldius, 2006) e INTERHEART (Yusuf, 2004), entre otros.

Hoy por hoy, las guías clínicas Europeas (Perk, 2012), Canadiense (Anderson, 2013) y Estadounidenses (Goff, 2014) tienen visiones distintas sobre la utilidad de este marcador (Eckel, 2014).

La ratio Apo B/ Apo A-1 se correlaciona en pacientes obesos con la resistencia a la insulina y la inflamación (Heneghan, 2013)

En el presente estudio piloto, la ratio Apo B/Apo A-1 aumentó en ambos grupos y ese aumento fue significativamente mayor para el grupo que recibió el producto placebo ( $p < 0.05$ ). Ver tabla 8R

En este caso, el aumento de la ratio Apo B/Apo A-1 resulta difícil de explicar pues lo que indicaría es que la intervención dirigida a la pérdida de peso (plan de alimentación, ejercicio y cambios en los hábitos de vida + el producto experimental o el producto placebo) determina un incremento del riesgo cardiovascular comparado con el inicio, siendo éste sólo ligeramente inferior para el grupo que recibió el producto experimental.

Si comparamos los valores medios de la ratio Apo B/ Apo A-1 (Tabla 8R) con los del estudio AMORIS (Apolipoprotein-related mortality risk) los participantes en el presente estudio habrían pasado de estar en el segundo decil para el valor de la ratio Apo B/Apo A-1 al tercero y con ello la Ods ratio de padecer un infarto de miocardio fatal pasaría de ser de 1.1 a 1.4 aproximadamente (<sup>2</sup>Walldius, 2006).

Este resultado no obstante no parece tener sentido, pues en el grupo placebo el incremento de esta ratio es incluso mayor y en ellos la intervención consistía en mejorar los hábitos de vida, en un plan de alimentación con restricción calórica y en ejercicio físico, una estrategia de pérdida de peso y disminución del perfil de riesgo cardiovascular recomendada por todas las guías de práctica clínica vigentes.

Si nos centramos en el grupo placebo, la pérdida de peso experimentada en 8 semanas, debería haberse asociado a un descenso de la ratio Apo B/ Apo A-1 y no a un incremento de ésta. En el estudio de Heneghan y colaboradores, la pérdida de peso secundaria a cirugía bariátrica (Bypass gástrico + reconstrucción en Y de Roux) se asoció a una disminución significativa de los valores de la ratio Apo B/ Apo A-1 (Heneghan, 2013).

Luego el resultado obtenido para la ratio Apo B/ Apo A-1 no acaba de tener una explicación razonable desde una perspectiva clínica.

Si analizamos los componentes de la ratio Apo B/ Apo A1 por separado nos encontramos que: en ambos grupos disminuyó Apo A1 ( $p < 0.001$  para grupo placebo y  $p < 0.001$  para grupo experimental) y sólo en el grupo experimental lo hizo Apo B ( $p < 0.001$ ). Ver Tabla 8R

El descenso de Apo B se considera positivo en lo que a riesgo cardiovascular se refiere por representar Apo B la capacidad aterogénica potencial de las lipoproteínas (<sup>2</sup>Walldius, 2006) (Eckel, 2014). Así, para la guía Canadiense, Apo B sería un marcador de riesgo cardiovascular intermedio cuando su valor es superior a 120 mg/dl en sujetos con LDL-colesterol  $> 135$ mg/dL (Anderson, 2013).

Tomando estos datos como referencia, al inicio del estudio había 5 sujetos en el grupo que recibió el producto placebo que cumplieren estos criterios y 4 en el grupo experimental. Sin embargo, al terminar el estudio sólo quedó un sujeto en el grupo placebo y 2 en el experimental que cumplieran criterios de riesgo cardiovascular moderado en función de Apo B.

El descenso de Apo A-1, sin embargo, podría no ser beneficioso desde el punto de vista cardiovascular porque representa el transporte de colesterol reverso y por ello es considerado anti-aterogénico. Asimismo, a Apo A-1 se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (<sup>2</sup>Walldius, 2006). Richard y colaboradores no encontraron cambios en la tasa de producción de Apo A-1 en pacientes con síndrome metabólico tras la pérdida de peso, pero si cuantificaron una disminución del catabolismo de ésta y con ello un aumento de HDL-colesterol (Richard, 2013).

En el presente estudio piloto sólo medimos el pool global de Apo A-1 con lo que no podemos saber si se produjeron cambios en la tasa de recambio de Apo A-1.

Varios factores dietéticos han mostrado correlacionarse con los niveles de Apo A-1, sin que ello conlleve un incremento del riesgo cardiovascular (<sup>2</sup>Richard, 2013).

- ✓ Así, la ingesta de grasa total y de ácidos grasos saturados se correlacionan positivamente con los niveles de Apo A-1, por el mismo motivo que LDL-colesterol: la mayor necesidad de Apo-A1 para este transporte de colesterol reverso desde las células hacia el hígado. En el presente estudio la ingesta total de grasas en general y de grasas saturadas en particular disminuyó significativamente tras 8 semanas de intervención, aunque sin diferencias entre producto experimental y placebo, lo que podría explicar la menor necesidad de Apo A-1.
  - ✓ De otro lado, la dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados como de hecho es la Dieta Mediterránea, no se asocia a cambios en Apo A-1. En este caso, los sujetos incluidos en el presente estudio, por ser el modelo de alimentación recomendado similar a la Dieta Mediterránea consumen ácidos grasos monoinsaturados como forma principal de grasa.
  - ✓ El consumo regular de alcohol incrementa las concentraciones de Apo A-1. En el contexto del estudio, es probable que este factor no haya estado presente
- *Por lo tanto, en el presente estudio, en el descenso de Apo A-1 probablemente haya contribuido la disminución de la ingesta de grasa total y saturada. Aunque el menor descenso de Apo A1 en el grupo experimental pudo atribuirse al tratamiento en algunos casos (Pérdida de peso  $>P_{50}$ , Tabla 11R,  $p<0.05$ ). Asimismo, se asume que, probablemente, la disminución de Apo B ( $p<0,001$ , tabla 8R), haya contribuido a que el grupo experimental haya experimentado un menor descenso de Apo B/Apo A-1 comparado con placebo ( $p<0.05$ , Tabla 8R), reflejando de un lado la reducción de los factores aterogénicos y de otro la disminución de Apo A-1 en respuesta a la menor ingesta de grasas y/o al tratamiento experimental.*

#### Triglicéridos plasmáticos

En el grupo experimental, la intervención se asoció a una disminución significativa de los triglicéridos plasmáticos ( $p<0.05$ ). Ver tabla 8R. Esta disminución fue significativa para aquellos sujetos con IMC de partida  $< 35\text{kg/m}^2$  ( $p<0.05$ ) (Tabla 10R), aquellos con pérdida de peso  $<P_{50}$  ( $p<0.01$ )

(Tabla 11R) y en aquellos en los que el colesterol de partida superaba los 200 mg/dl ( $p < 0.05$ ) (Tabla 12R) pero no alcanzó significación estadística atribuible al tratamiento en comparación con el grupo placebo.

En el grupo placebo no se produjeron modificaciones significativas de las cifras de triglicéridos plasmáticos.

El consumo regular de ácidos grasos Omega-3 reduce la concentración de los triglicéridos plasmáticos en un 25-30%, descenso comparable con el producido por algunos de los fármacos habitualmente usados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Harris, 1997), (Balk, 2006) (Eslick, 2009) (<sup>2</sup>Mozaffarian, 2011) (Lorente-Cebrián, 2013).

La curva de dosis respuesta es bastante lineal, de tal forma que a dosis de 3-4 g al día, los efectos son mucho más llamativos que a pequeñas dosis ( $< 1$ g/d). Asimismo, el efecto es mayor si se parte de hipertrigliceridemia comparado con niveles normales de triglicéridos (Harris, 1997), (Musa-Veloso, 2010) (Leslie, 2015). En el metanálisis de López-Huertas y colaboradores se concluye que existe suficiente evidencia como para afirmar que dosis  $> 1$ g de ácidos grasos Omega-3 durante al menos 3 meses producen una reducción significativa de los triglicéridos plasmáticos en un rango variable de entre 7-25% (López-Huertas 2012). Más recientemente, el metanálisis de Zhang y colaboradores, confirma estos resultados (Zhang, 2017)

En el presente estudio piloto la dosis administrada diariamente de ácidos Omega-3 estaría en por debajo del rango propuesto y el tiempo de administración fue inferior a tres meses por lo que cabría esperar un efecto pequeño sobre los triglicéridos plasmáticos.

De otro lado, la mayoría de los sujetos participantes en el estudio partían de cifras de triglicéridos normales (90,2%), sólo el 9,8% de los sujetos presentaban cifras de triglicéridos patológicas y se repartieron de forma homogénea en ambos grupos (3 casos (12%) en el grupo placebo y 2 casos (7,7%) en el grupo experimental).

En aquellos sujetos con hipertrigliceridemia basal que recibieron el producto experimental, el descenso medio fue de 31,5 mg/dL (18,85%).

El análisis estadístico centrado en aquellos sujetos que presentaban hipertrigliceridemia al inicio del estudio no permitió establecer si existieron diferencias significativas a favor o en contra de la intervención comparada con placebo por el número insuficiente de casos en cada categoría.

En el análisis centrado en aquellos que partían de niveles normales de triglicéridos plasmáticos se observó una disminución de los triglicéridos en ambos grupos experimental y placebo sin que se alcanzara significación estadística en relación con la intervención.

→ *A pesar de que se produjo un descenso de las cifras de triglicéridos plasmáticos del 10,2% respecto al basal en el grupo experimental ( $p>0.05$ ), este descenso no fue significativo cuando se comparó con placebo. El análisis centrado en pacientes con cifras normales de triglicéridos no mostró diferencias en función de la intervención. El escaso número de sujetos con triglicéridos plasmáticos elevados no nos permitió establecer el posible efecto de la intervención en estos sujetos. Es probable que la dosis administrada, el tiempo de intervención y la población elegida (mayormente normo-trigliceridémicos) hayan contribuido, entre otros, a la ausencia de resultados sobre los triglicéridos plasmáticos de los ácidos grasos Omega-3.*

### Colesterol HDL

Está descrito en la literatura, a partir de ensayos clínicos y metanálisis el efecto de los ácidos grasos Omega-3 sobre el colesterol HDL, recogándose en la mayoría de los casos un incremento leve de los valores de HDL colesterol tras la administración de éstos (Balk, 2006), (Chan, 2006), (Hill, 2007), (Eslick, 2009), aunque en otros estudios no se han observado modificaciones de HDL-colesterol (Minihane, 2000), (Griffin, 2006), (DeFina, 2011) (López-Huertas, 2012), (Zhang, 2017).



En el presente estudio, observamos un descenso significativo de HDL colesterol en el grupo de la intervención (-4,8 mg/dl de media,  $p < 0.001$ , Tabla 8R) que no alcanzó significación estadística cuando se comparó con placebo. Este hallazgo difiere de los reportados en otros estudios.

La pérdida de peso, independientemente de la composición de la dieta se asocia a un aumento de los niveles de HDL-colesterol (Richard, 2013).

Sin embargo, en el presente estudio, los niveles de HDL colesterol disminuyeron en ambos grupos de forma significativa tras la intervención independientemente de que la pérdida de peso estuviese por encima ( $p < 0.01$  para el grupo placebo y  $p < 0.05$  para el grupo experimental) o por debajo del  $P_{50}$ . ( $p < 0.05$  para experimental y placebo) Tabla 11R.

Los ácidos grasos Omega-3 modifican el metabolismo de HDL-colesterol mediante la disminución del catabolismo y la producción de APO A-1 y Apo A-2 sin alterar sus pool globales. No obstante, el mecanismo último por el cual disminuye la producción de Apo A 1 y 2 no es bien conocido (Chan, 2006).

→ *En el presente estudio piloto no hemos observado el efecto más habitual de los omega-3 sobre las HDL-colesterol, por el contrario hemos encontrado una disminución media de 4,8mg/dL ( $p < 0.05$ ). Este fenómeno ocurre en ambos grupos de intervención, aunque sin diferencias significativas entre ambos. Es probable, los cambios en la ingesta dietética, con una marcada reducción de la grasa total, de las grasas saturadas, poliinsaturadas y monoinsaturadas y del colesterol, así como el descenso en los niveles de colesterol plasmático hayan podido contribuir a los resultados obtenidos en el presente estudio.*

### Colesterol LDL

En el grupo experimental, la intervención se asoció a una disminución media del 7,3% del colesterol LDL ( $p < 0.05$  Tabla 8R). Esta disminución fue significativa para las mujeres ( $p < 0.01$  Tabla 9R) y en aquellos en los que el colesterol de partida superaba los 200 mg/dl ( $p < 0.001$  Tabla 12R). En ningún

caso alcanzó significación estadística atribuible al tratamiento en comparación con el grupo placebo.

Cuando se seleccionaron sólo aquellos casos con Colesterol LDL >160 mg/dl nos encontramos que sólo el 16% de los sujetos en el grupo placebo y el 15,4% de los sujetos en el grupo experimental presentaban valores compatibles con hipercolesterolemia. Tampoco en este caso la intervención se asoció a diferencias significativas.

En el grupo placebo sólo se produjeron modificaciones significativas de este parámetro en aquellos sujetos que partían de niveles elevados de colesterol total ( $\geq 200$ mg/dL) al inicio del estudio ( $p < 0.01$  Tabla 12 R)

El consumo regular de ácidos grasos Omega-3 se ha asociado a un ligero aumento de los niveles de LDL-colesterol con una reducción de las partículas LDL densas y pequeñas (Minihane, 2000) (Balk, 2006) (Eslick, 2009) (Mozaffarian, 2016).

El metanálisis de Bernstein y colaboradores también observaron este aumento de LDL colesterol en sujetos suplementados con ácidos grasos procedentes de algas marinas (Bernstein, 2012).

El metanálisis de Zhang y colaboradores, publicado en 2017 no observaron efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre LDL colesterol en pacientes obesos suplementados (Zhang, 2017).

→ *El colesterol LDL disminuyó de forma significativa tras la intervención en el grupo experimental y aunque la disminución media fue mayor que la experimentada por el grupo placebo ( $-9,1 \pm 17,4$  equivalente al 6,4% frente a  $-3,7 \pm 21,6$  equivalente al 2,7% Tabla 8R) no alcanzó significación estadística.*

### Colesterol total

El colesterol total disminuyó tras la intervención tanto en el grupo experimental ( $p < 0,001$ ) como en el grupo placebo ( $p < 0.05$ ) (Tabla 8R), y, aunque el descenso medio fue mayor en el grupo experimental ( $-16,1 \pm 20,4$  equivalente al

7,3% frente a  $-10,7 \pm 25$ ), no encontramos diferencias significativas entre grupos.

Los ácidos grasos Omega-3 tiene un efecto neutro sobre el colesterol total (Balk, 2006), (Eslick, 2009), (Richard, 2013), (Lorente-Cebrián 2013) (Zhang, 2017), por lo que los efectos observados probablemente sean secundarios a la pérdida de peso, al ejercicio y a los cambios en los hábitos de vida.

#### Ratios Colesterol total/HDL y LDL/HDL

Las ratios que incluyen la determinación de una variable con una asociación positiva con la enfermedad cardiovascular junto con la determinación de una variable con una asociación negativa con la enfermedad cardiovascular han resultado ser buenos predictores del riesgo cardiovascular (Rader, 2003) (Waldius, 2006).

El incremento de la ratio colesterol total/HDL se asocia con un incremento de riesgo cardiovascular que sigue una tendencia lineal creciente.

En el presente estudio no se produjeron cambios significativos en función de la intervención ni en ninguno de los grupos de intervención a nivel intragrupal (Tablas 8R, 9R, 10R, 11R, 12R)

→ *Como conclusión global sobre los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre el perfil lipídico plasmático en el presente estudio, es probable que la dosis administrada, el tiempo de administración y el perfil de los sujetos incluidos en el presente estudio (la mayoría con cifras normales de triglicéridos) hayan contribuido a que el descenso de los triglicéridos plasmáticos no haya sido significativo cuando se comparó con placebo, aunque sí lo fuese a nivel intragrupo.*

*Algunos de los hallazgos encontrados en el grupo experimental no se corresponden con lo referenciado en la literatura para los ácidos grasos Omega-3. Así, se produjo un descenso del colesterol total, de LDL-colesterol y de HDL-colesterol, cuando lo descrito en la literatura es el efecto neutro sobre el colesterol total, el aumento de LDL colesterol y de*

*HDL colesterol. Ninguno de estos hallazgos alcanzaron significación estadística cuando se compararon con placebo.*

*Por último, el incremento de Apo B/Apo A-1 podría guardar relación con la modificación de los hábitos alimentarios y en, en el caso del grupo experimental, este menor aumento, podría deberse en algunos casos, especialmente en los que más peso perdieron al tratamiento asignado. En cualquier caso no parece probable que este discreto aumento de la ratio Apo B/ Apo A-1 traduzca un aumento del perfil de riesgo cardiovascular.*

#### **4. Sobre los resultados en el metabolismo de la glucosa**

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no produjo cambios y/o diferencias significativas en los parámetros del metabolismo de la glucosa a favor o en contra de la intervención cuando se comparó con placebo.***

***En ambos grupos se observó una disminución significativa del índice HOMA. En el grupo que recibió el producto placebo se observó una disminución de la glucemia en ayunas y en el grupo experimental de la insulina basal.***

##### Glucemia en ayunas

Desde una perspectiva global, la cohorte incluida en el estudio, además de reunir criterios diagnósticos de obesidad y cintura de riesgo, presentaban glucemias al inicio del estudio que en un 42% podrían ser consideradas patológicas (50% en grupo placebo y 35% en el grupo experimental, diferencias no significativas) en tanto que estaban por encima de 100 mg/dl en ayunas (ADA, 2017).

Si analizamos aquellos sujetos que presentaban glucemias en ayunas >100 mg/dl encontramos glucemias medias de  $112,3 \pm 8,4$  mg/dl en el grupo placebo y de  $105,3 \pm 4,7$  mg/dl en el grupo experimental (no significativo).

Sólo hubo un caso en el que la glucemia sobrepasara el umbral de 126 mg/dl y estaba en el grupo de que recibió el producto placebo. No obstante, dado que hablamos de glucemias aisladas, no podríamos establecer el diagnóstico ni de diabetes ni de glucemia basal alterada en base a estos valores (ADA, 2017)

Tras la intervención, la glucemia basal disminuyó en todos los sujetos, aunque sólo alcanzó significación estadística para el grupo placebo ( $p < 0.01$  Tabla 13R) y no fue significativo cuando se comparó con el grupo experimental.

Los cambios en la glucemia determinaron que el porcentaje de sujetos que presentaba este criterio diagnóstico del síndrome metabólico al inicio del estudio disminuyese del 42 al 29%. Tabla 38R

Nuevamente, si centramos el análisis en aquellos que iniciaron el estudio con valores de glucemia >100 mg/dL, las glucemias disminuyeron 11,00 mg/dl equivalentes al 9,8% en el grupo placebo y 4-42 mg/dl equivalentes al 4,2% en el grupo experimental (no significativos).

#### Insulina basal

La insulina en ayunas disminuyó en ambos grupos ( $p<0.05$  en grupo placebo y  $p<0.001$  en grupo experimental, Tabla 13R) sin que existiesen evidencias significativas en función del tratamiento asignado, en concordancia con otros resultados publicados (Itariu, 2012) (Koh, 2012) (Huerta, 2015).

En la literatura, no obstante se ha descrito un efecto modulador de los ácidos grasos Omega-3 sobre los valores de insulina en sujetos obesos (Ramel, 2009)

#### Índice HOMA

El índice HOMA (de las siglas en inglés Homeostasis Model Assesment), como método indirecto para cuantificar la insulín resistencia, mejoró en ambos grupos de tratamiento ( $p<0.01$  en el grupo placebo y  $p<0.001$  en el grupo experimental, Tabla 13R), y, aunque el descenso fue mayor para el grupo placebo en comparación con el experimental ( $-1,2\pm1,6$  equivalente un descenso del 37.5% en el grupo placebo a frente a  $-0,8\pm0,9$  equivalente a un descenso del 25.8% en el grupo experimental), esta diferencia no alcanzó significación estadística. Tabla 13R

Si tomamos como punto de corte para establecer la insulín resistencia un HOMA 2.6 (Ascaso, 2003) puede observarse como, tras la intervención, la media de éste índice en ambos grupo quedaba por debajo de dicho punto de corte en ambos grupos, a pesar de que inicialmente estuvo por encima, indicando que, en ambos grupos, la intervención global mejoró la insulín resistencia.

Wu y colaboradores en su metanálisis sobre los efectos de los ácidos grasos Omega-3 en los pacientes con diabetes tipo 2 incidente y alto riesgo de diabetes concluyen que la suplementación con ácidos grasos Omega-3 no se asocia a efectos secundarios ni a beneficios claros sobre el metabolismo de la glucemia y/o resistencia a la insulina (Wu, 2012).

Sólo algunos años, después Chen y colaboradores publican un nuevo metanálisis sobre los efectos de los ácidos grasos Omega-3 en el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 (Chen, 2015). Entre sus resultados, observan una ausencia de efecto sobre la glucemia en ayunas, la glucemia postprandial o la hemoglobina glicosilada. En la mayoría de los estudios en los que se observaron estos resultados la dosis administrada de ácidos grasos Omega-3 fue superior a 1.8g/d.

Derosa et al llevaron a cabo un ensayo clínico con altas dosis de ácidos grasos omega 3 (1 gramo cada 8h), dieta y ejercicio durante 18 meses en sujetos con sobrepeso y obesidad y con alteraciones de la glucemia compatibles con prediabetes (Glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa). Entre sus resultados destacan una disminución estadísticamente significativa del índice HOMA y de la insulina plasmática en ayunas. Además, la sobrecarga oral de glucosa se normalizó en un porcentaje superior de casos comparados con placebo (Derosa, 2016).

Más recientemente, Zhang y colaboradores en una revisión sistemática y metanálisis corroboran el papel neutro de los ácidos grasos Omega-3 sobre la glucemia en ayunas (Zhang, 2017)

→ *En el presente estudio, no podemos afirmar que la mejoría del metabolismo de la glucosa se deba a la intervención con un aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega-3 a en las dosis necesarias para alcanzar los requerimientos diarios recomendados.*

*En comparación con aquellos estudios que obtuvieron resultados beneficiosos de los ácidos grasos Omega-3 sobre el metabolismo de la glucosa, la dosis utilizada en el presente estudio, probablemente, fuese pequeña y, así como la duración de la intervención.*

*Es probable, que la mejoría metabólica observada en el presente estudio estudio sea el resultado de la pérdida de peso significativa que*

*experimentan ambos grupos ( $p < 0.001$  para placebo y  $p < 0.001$  para experimental, Tabla 27R), con reducción del IMC ( $p < 0.001$  para placebo y  $p < 0.001$  para experimental, Tabla 27R) y de la cintura ( $p < 0.001$  para placebo y  $p < 0.001$  para experimental, Tabla 27R) como marcador subrogado de la adiposidad visceral.*

*No obstante, dado que tanto la pérdida de peso como la disminución del IMC fueron significativamente superiores en los sujetos del grupo placebo ( $P < 0.05$  en ambos casos), cabe la posibilidad de que dicho resultado eclipsara en algún modo los efectos de los omega-3 en el grupo de la intervención.*



## 5. Sobre los parámetros de estrés oxidativo

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no produjo cambios y/o diferencias significativas en los parámetros de estrés oxidativo a favor o en contra de la intervención cuando se comparó con placebo.***

En términos químicos, la oxidación consiste en la adición de oxígeno o la sustracción de hidrógeno o de un electrón a una determinada molécula. Un antioxidante biológico podría definirse como aquella sustancia con capacidad para prevenir la oxidación de una biomolécula importante, como el DNA, por una especie reactiva de oxígeno (ROS).

Algunas ROS desempeñan importantes funciones en el organismo, así el óxido nítrico actúa como vasodilatador, el peróxido de hidrógeno actúa como molécula de señalización intracelular etc. (Benzie, 2014). Sin embargo, el exceso de estas especies reactivas de oxígeno podría conllevar un incremento de la oxidación indiscriminada y descontrolada de biomoléculas que puede provocar alteraciones tanto a nivel funcional como estructural y ello se conoce como estrés oxidativo.

Entendemos, por tanto, por estrés oxidativo el desequilibrio entre las sustancias oxidantes (radicales libres y/o especies reactivas de oxígeno) que acontece a nivel celular y tisular como consecuencia de un incremento de la agresión oxidativa y/o de la pérdida de la eficacia de los sistemas de amortiguación antioxidante que determina el desarrollo de toxicidad por oxidación con la repercusión que ello tiene sobre el normal funcionamiento de la célula/tejidos.

Una de las dianas más importantes para este “ataque oxidativo” está representado por los lípidos y determina la aparición de productos de peroxidación lipídica, entre los cuales se encuentra malondialdehído (MDA) (Negre-Salvayre, 2010).

El sistema intrínseco de respuesta a la agresión oxidativa es altamente efectiva, sin embargo no es totalmente suficiente, lo que hace necesario que la ingesta dietética de antioxidantes (Norat, 2014).

Se han desarrollado varios métodos con el objetivo de cuantificar la capacidad antioxidante del plasma o de un alimento. El método FRAP (Capacidad oxidante total del plasma) es uno de los más utilizados y se considera un método directo en tanto que mide directamente la transferencia de electrones. Concretamente, cuantifica la oxidación de iones férricos a iones ferrosos (Benzie, 2014).

Cuantificar de forma directa las especies reactivas de oxígeno entraña cierta dificultad derivada de la corta vida media de éstas. Por ello, resulta más sencillo cuantificar los productos resultantes de la agresión o daño oxidativo. En este sentido, la cuantificación de las especies reactivas del ácido barbitúrico (TBARS) formadas como consecuencia de la peroxidación lipídica, constituye indicador de estrés oxidativo.

La evidencia alrededor de un incremento del estrés oxidativo en determinadas patologías como la obesidad, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y/o sus componentes ha crecido de forma llamativa en los últimos años (Ozata, 2002) (Furukawa, 2004), (Vincent 2006) (Negre-Salvayre, 2010) (Manna, 2015). Las circunstancias que determinan ese incremento incluyen la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, la dislipemia, determinados déficits vitamínicos y minerales, la inflamación sistémica crónica de bajo grado, la hiperleptinemia y la disfunción mitocondrial, endotelial y muscular (Manna, 2015).

Estudios in vitro y de experimentación animal sugieren que los ácidos grasos Omega-3 podrían presentar una mayor tendencia a oxidarse que otras grasas como los monoinsaturados (Frémont, 1998).

En humanos, existe cierta controversia sobre la capacidad de los ácidos grasos Omega-3 para aumentar la susceptibilidad para la oxidación, en concreto de

las partículas LDL-colesterol (Kleinveld, 1993), (Lusier-Cacan, 1993) (Thomas, 1994).

Sin embargo, numerosos estudios no han observado este hecho tras la suplementación con ácidos grasos Omega-3 (Sorensen, 1998), (Piolot, 2003). Así, Bermejo y colaboradores no observaron un incremento de los productos de peroxidación lipídica en una cohorte de sujetos con dislipemia que, durante 12 semanas, incorporó a su dieta un producto cárnico enriquecido con ácidos grasos omega 3 (Bermejo, 2014). Tampoco Peterson y colaboradores observaron efecto alguno sobre los marcadores de estrés oxidativo de una dieta de alto contenido en ácidos grasos omega 3, en el contexto del estudio Europeo de intervención dietética multicéntrico LIPGENE (Petersson, 2010).

De otro lado, otros estudios han observado la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para mejorar la capacidad antioxidante del plasma en determinadas patologías (Sarbolouki, 2010), (Maffei, 2014) (Mansara, 2015)

Delgado-Lista y colaboradores en su metanálisis concluyen que, aunque los ácidos grasos omega-3 han mostrado su capacidad para incrementar la oxidación de los lípidos circulantes, los estudios no han demostrado que se asocien a un incremento de los marcadores de estrés oxidativo (Delgado-Lista, 2012).

→ *En el presente estudio piloto, no se observaron cambios significativos en los valores de FRAP, como marcador directo de la oxidación ni en los valores de TBARS como marcador de la peroxidación lipídica tras la intervención.*

*Por tanto, no observamos una mayor tendencia a inducir la oxidación de los lípidos circulantes de los ácidos grasos Omega-3.*

*Tampoco observamos su capacidad antioxidante en la cohorte de sujetos estudiados tras la administración de ácidos grasos Omega-3 a dosis funcionales.*

## 6. Sobre los resultados en parámetros hormonales

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas se asoció a un menor descenso de leptina cuando se comparó con placebo ( $p < 0.01$ ). Es probable que el índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , la pérdida de peso  $> P_{50}$  y el colesterol  $> 200 \text{ mg/dl}$  al inicio del estudio hayan contribuido, en el grupo experimental, a este menor descenso en comparación con placebo.***

### Leptina

Dos hallazgos característicos de la pérdida de peso secundaria a la restricción calórica en sujetos con sobrepeso u obesidad son: el descenso de los niveles de insulina y de leptina (Fothergill, 2016). Ambas se caracterizan por ser “señales adiposas” porque su concentración generalmente es reflejo del tejido adiposo y transmiten esta señal de la reserva energética grasa al cerebro para mantener el equilibrio (MacLean, 2011).

Este descenso de Leptina e insulina que observamos tras la pérdida de peso supone la transmisión a las áreas reguladoras del sistema nervioso central de un mensaje de depleción energética. Y tras ello, se produce una respuesta metabólica que tiene por objeto la puesta en marcha de una serie de cambios que generen un estado hipometabólico destinado a promover la ganancia de peso para restaurar la homeostasis (Lecoultre, 2011). Esta respuesta, conocida como “adaptación metabólica o termogénica” incluye la disminución del gasto energético en reposo y del gasto energético derivado del ejercicio físico mediada por el sistema nervioso central y las hormonas tiroideas así como un aumento del apetito que minimizan la pérdida de peso y favorecen la recuperación de éste (Fothergill, 2016).

La concentración basal de Leptina constituye un factor predictor de la pérdida de peso, cuanto mayor es el nivel de leptina basal mayor es la resistencia a la pérdida de peso (Labayen, 2011). De otro lado, el porcentaje de cambio de leptina se correlacionan con la disminución del gasto energético tras la pérdida

de peso, de tal forma que, cuanto mayor es este descenso, mayor es la respuesta de adaptación metabólica (Lecoultre, 2011), (Knuth, 2014).

Muchos de estos cambios persisten a los 12 meses (Sumithran, 2011) y hasta los 6 años después de la pérdida de peso (Fothergill, 2016), incluso una vez comenzada la recuperación del peso perdido, lo que sugiere que la alta tasa de reganancia ponderal tras la pérdida de peso no es el resultado de la recuperación de hábitos de vida previos a la pérdida de peso sino que tiene una base fisiológica sólida. Así, se ha observado que la administración exógena de Leptina podría revertir estos cambios hormonales, llevar Leptina a niveles previos y frenar la recuperación del peso perdido (Rosenbaum, 2005) (Rosenbaum, 2014).

En el presente estudio piloto, en concordancia con otros estudios, observamos una caída de los niveles de Leptina tras 8 semanas de restricción calórica (500kcal) en ambos grupos de intervención ( $p < 0.001$  para el grupo placebo y  $p < 0.05$  para el grupo experimental).

Este descenso fue más marcado en el grupo que recibió el producto placebo (Descenso de Leptina en el grupo placebo de 36,6% frente a 14,07% en grupo experimental  $p < 0.01$ ), que también fue el grupo que experimentó la mayor pérdida de peso ( $p < 0.05$ , Tabla 28R) y la mayor disminución del gasto energético total ( $p < 0,01$  Tabla 41R) todo en concordancia con lo esperado.

Sin embargo, la restricción calórica final fue menor en el grupo placebo en comparación con el experimental (no significativo) Tabla 41R.

Sin embargo, llama la atención la menor magnitud del descenso de Leptina observado en los sujetos del grupo experimental ( $p < 0.05$ , Tabla 23R) habida cuenta de que el déficit calórico fue mayor (No significativo, Tabla 41R) y, más concretamente, la ausencia de descenso en el grupo con pérdidas de peso  $> P_{50}$  (Tabla 26R), en los que cabría esperar un descenso de esta hormona secundario a la pérdida de peso y a la restricción calórica.

Este menor descenso de los niveles de Leptina podría atribuirse a la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el grupo experimental. Si así

fuese, los ácidos grasos Omega-3 podrían tener un papel relevante modulando la respuesta de adaptación metabólica a la restricción calórica y consecuentemente en la pérdida de peso y en la reganancia ponderal posterior. De hecho, el descenso del gasto energético estimado tras la intervención fue menor para el grupo experimental en comparación con placebo ( $p < 0,001$  Tabla 41R).

Sin embargo, encontramos algunos factores que contravienen de algún modo la hipótesis planteada:

- ✓ En el presente estudio el grupo experimental perdió menos peso. Si ese menor descenso de Leptina reflejase una menor respuesta de adaptación metabólica, cabría esperar que los sujetos de ese grupo experimentaran una mayor pérdida de peso.
- ✓ Como el estudio no se diseñó con ese fin, no disponemos de otras determinaciones de Leptina que pudieran aportar más información sobre la respuesta de adaptación metabólica.
- ✓ Por el mismo motivo, no disponemos de datos relativos al seguimiento de estos pacientes para evaluar la evolución de la pérdida ponderal y/o de la reganancia.

En la literatura, los resultados publicados en referencia a los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre los niveles de Leptina son bastante heterogéneos.

Así, se ha descrito que la suplementación con Omega-3 a través de la dieta se asocia a menores niveles de leptina e incluso de su expresión génica, en animales de experimentación (Ukropec, 2003), mientras que otros grupos observan un incremento de la expresión de Leptina inducida por EPA (Murata, 2000).

Gray y colaboradores en una revisión de la literatura concluyen que los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre los niveles de Leptina dependen del IMC. Así, en sujetos con normopeso, los omega-3 disminuyen los efectos de Leptina, mientras que en sujetos con obesidad severa puede incluso aumentarla, lo que podría suponer beneficios en la prevención de la ganancia de peso (Gray, 2013).

En un metanálisis posterior sobre 13 estudios se observó que los ácidos grasos Omega-3 pueden reducir significativamente los valores de Leptina en sujetos no obesos, mientras que en sujetos obesos esta reducción no alcanza significación estadística (Hariri, 2015)

En estudios de características similares al presente, la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en sujetos obesos en forma de pescado (Ramel, 2009), cápsulas de Omega-3 (Munro, 2013) observan disminuciones no significativas de Leptina. Sin embargo, otros estudios también encuentran este menor descenso de Leptina en relación a los Omega-3 comparado con placebo (Huerta, 2015).

→ *La suplementación con ácidos grasos Omega-3 a dosis funcionales se asoció con un menor descenso de Leptina en el grupo experimental ( $p<0.01$ ) cuando se comparó con placebo.*

*Esto podría traducirse en una menor respuesta de adaptación metabólica, lo que conlleva una menor reducción del gasto energético que acontece con la pérdida de peso que favorecería la pérdida de peso y protegería frente a la reganancia*

### Ghrelin

Con respecto a Ghrelin, ésta disminuyó de forma significativa en ambos grupos de intervención comparados con sus basales ( $p<0.001$  para el grupo placebo y  $p<0.01$  para el grupo placebo Tabla 23R) sin que existiesen diferencias significativas en función del tipo de intervención.

En los pacientes obesos, los niveles de Grelina suelen ser inferiores a los de la población normopeso (Zhang, 2011).

La restricción calórica desencadena una serie de cambios hormonales compensatorios que, en el caso de Ghrelin, se traducen en un incremento de sus niveles plasmáticos (Ramel, 2009), (Sumithran, 2011) (Labayen, 2011) (Huerta, 2015).

Existe una carencia importante de estudios en relación a los efectos de los ácidos grasos Omega-3 y Ghrelin, siendo muy escasos los estudios que

abordan la relación entre la composición de la dieta y los niveles de Ghrelina (Ramel, 2009). Estudios en humanos muestran que la restricción de la grasa en la dieta puede limitar o incluso anular ese incremento de Ghrelina secundaria a la restricción calórica (Weigle, 2003)

En el presente estudio piloto, no observamos el incremento de Ghrelina que se ha descrito tras una intervención para la pérdida de peso, sino una disminución significativa en ambos grupos (Tabla 23R).

Una posible explicación para este hecho podría guardar relación con la disminución de la ingesta de grasas totales que observamos en ambos grupos ( $p < 0.001$  para el grupo placebo y  $p < 0.001$  para el grupo experimental, Tabla 41R) tras las 8 semanas de intervención.



## **7. Sobre los resultados en los parámetros antropométricos**

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no mostró superioridad en lo referente a la mejoría de los parámetros antropométricos cuando se comparó con placebo. De hecho, el grupo placebo perdió significativamente más peso y redujo el índice de masa corporal.***

***La intervención experimental no produjo cambios significativos en el índice de la cintura ni en la composición corporal medida por bioimpedancia.***

Los efectos de los ácidos omega-3 sobre la composición corporal no están tan establecidos como en la hipertrigliceridemia o en la enfermedad cardiovascular.

En modelos animales se ha observado que el consumo regular de ácidos grasos Omega-3 puede ser eficaz retrasando la ganancia de peso y de grasa corporal en el contexto de una dieta obesogénica así como en la reducción del peso de aquellos en los que la obesidad ya está instaurada. Sin embargo, también se dispone de evidencia a favor de un efecto diferencial en animales con diabetes en los que los ácidos grasos omega-3 podrían ejercer efectos metabólicos que favorezcan la ganancia ponderal en una dieta obesogénica (Buckley, 2010)

En humanos, la disponibilidad de estudios clínicos adecuadamente diseñados es menor en comparación con los animales, por ello, la evidencia científica sobre el papel de los ácidos grasos Omega-3 en la composición corporal o en la pérdida de peso es bastante menos sólida.

Estudios epidemiológicos a partir de grandes cohortes prospectivas han mostrado resultados contradictorios en lo referente a los efectos de los ácidos grasos Omega-3 y el peso. Así, The Health Professional Follow-up Study, una cohorte prospectiva con 12 años de seguimiento en 43761 hombres observó

que aquellos con mayor ingesta de pescado azul tenían un menor riesgo de desarrollar obesidad (He, 2002). Por el contrario, en la cohorte de las enfermeras (Nurse's Health Study), que durante 14 años siguió a 79839 mujeres, se observó que aquellas con una mayor ingesta de pescado azul presentaban un mayor riesgo de ser obesas y que la incidencia de obesidad lo hacía de forma paralela al aumento del consumo de pescado (Iso, 2001).

A partir de los datos de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) y centrado en el análisis de los determinantes de los cambios de peso surge el estudio PANACEA (Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating out of home and Obesity). En total, se obtuvieron datos de seguimiento de 1998 hombres y mujeres durante 4,9 años en los que se evaluó la asociación entre los ácidos grasos Omega-3 medidos a través de la cuantificación de éstos en los fosfolípidos en plasma y los cambios en el peso. En este caso no se observó correlación alguna entre los ácidos grasos Omega-3 y los cambios en el peso (Jakobsen, 2011).

Micallef y colaboradores reclutaron a 124 adultos que estratificaron posteriormente por su IMC (Normopeso, sobrepeso y obesos) para evaluar la correlación entre el IMC y los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 en plasma. En esta ocasión, se observó que los obesos tenían menores concentraciones de ácidos grasos Omega-3 cuando se comparó con los pacientes normopeso. Además se encontró una correlación significativa con el índice de la cintura y de la cadera (Micallef, 2009).

Ante esta posible relación, era necesario poner en marcha estudios clínicos aleatorizados en los que pudiese evaluarse de forma adecuada si existía o no una asociación de causalidad.

Kabir y colaboradores observaron en 27 mujeres obesas con diabetes tipo 2 que la suplementación con 3 g de ácidos grasos Omega-3 procedentes del pescado durante 3 meses producía una disminución de la masa grasa (medida por DXA) y del tamaño de los adipocitos (Biopsia periumbilical), manteniendo estable el peso corporal. En este estudio no se aplicó restricción calórica alguna ni promoción del ejercicio físico (Kabir, 2007).

Krebs y colaboradores y Thorsdottir y colaboradores pusieron en marcha sendos estudios clínicos, aleatorizados en los que la suplementación con ácidos grasos Omega-3 se llevaba a cabo junto con un programa de intervención dietética de restricción calórica, el primero centrado en 93 mujeres con sobrepeso y obesidad (Krebs, 2006) y el segundo en 278 hombres y mujeres con sobrepeso y obesidad (Thorsdottir, 2007). Krebs y colaboradores no observaron una pérdida ponderal ni de la masa grasa en el grupo suplementado con ácidos grasos Omega-3 en comparación con placebo (Krebs, 2006). Thorsdottir y colaboradores observaron pérdida de peso y reducción del índice de la cintura sólo entre los hombres del estudio (Thorsdottir, 2007).

Kunesova y colaboradores analizaron los efectos de la suplementación con 2,8g/d de ácidos grasos Omega-3 junto con una dieta de muy bajo aporte calórico en 20 mujeres con obesidad severa durante 3 semanas. La pérdida de peso y la reducción del IMC y del índice de la cintura fue significativamente mayor en el grupo que recibió la suplementación comparado con placebo. Además observaron un incremento de la beta-oxidación de ácidos grasos (Kunesova, 2006).

Tomados de forma global, estos resultados y los de las cohortes podrían estar indicando que existe un efecto diferencial de los ácidos grasos Omega-3 sobre el peso y la composición corporal en función del sexo, de tal forma que los hombres se beneficiarían en mayor medida del consumo de éstos.

No obstante, actualmente, no disponemos de estudios que avalen este efecto diferencial de los ácidos grasos Omega-3 (Buckley, 2010) (Zhang 2017).

Otros estudios han evaluado los efectos de los ácidos grasos Omega-3 en combinación con intervención dietética obteniendo tanto resultados positivos sobre el peso y la composición corporal (Ramel, 2009) como neutros (Ramel, 2010), (Munro, 2012)(Munro, 2013) (Spencer, 2013) (Gammelmark, 2012)

Hill y colaboradores analizaron los efectos de los ácidos grasos Omega-3, tanto a nivel individual como combinados con un programa de ejercicio físico regular sobre la composición corporal y la salud cardiovascular en voluntarios con

sobrepeso durante 12 semanas (Hill, 2007). El ejercicio físico y la suplementación con ácidos grasos Omega-3 se asociaron individualmente y en combinación a una reducción significativa de la grasa corporal medida por DXA.

DeFina y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo en sujetos con sobrepeso y obesidad en el que se combina la suplementación con ácidos grasos Omega-3 con un programa de intervención dietética y ejercicio físico (DeFina, 2011). Tras 24 semanas de intervención, no observaron superioridad para la combinación Dieta-ejercicio-Omega-3 comparada con Dieta-ejercicio- placebo ni en lo referente a la pérdida de peso ni a la composición corporal.

Dos revisiones sistemáticas y metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre el peso, concluyen que éstos no reducen de forma eficaz el peso corporal (Martínez-Victoria 2012), (Zhang, 2017), aunque podrían tener un efecto reductor de la circunferencia de la cintura (Zhang, 2017).

→ *En concordancia con la mayoría de los estudios publicados y metanálisis, en nuestro estudio, no se observó una mayor pérdida de peso o reducción del IMC en los sujetos que recibieron la suplementación con Omega-3. Tampoco se constató una mayor reducción del índice de la cintura ni cambios relevantes en la composición corporal atribuibles al tratamiento con ácidos grasos Omega-3.*

## **8. Sobre los resultados de presión arterial y frecuencia cardíaca**

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no se asoció a una disminución de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca cuando se comparó con placebo.***

Los efectos de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 se vienen estudiando desde hace varias décadas. Algunos de estos estudios han observado que los ácidos grasos omega-3 producen una disminución de la presión arterial cuando se administran a grandes dosis, pero no cuando éstas son pequeñas, entendiendo por grandes dosis aquellas superiores a los 3g (Knapp, 1989) (Bonaa, 1990), aunque no todos coinciden en esta capacidad de los ácidos grasos Omega-3 (Kasim, 1988), (Sacks, 1994).

En el año 2002, Geleijnse y colaboradores realizaron un metanálisis de estudios aleatorizados en el que se establece que la mediana de la dosis en la cual se observan los efectos antihipertensivos de los ácidos grasos Omega-3 es de 3,7g/d, concretamente -2,1mmHg y -1,6mmHg para las presiones arteriales sistólica y diastólica respectivamente (Geleijnse, 2002).

Los mecanismos por los cuales los ácidos grasos Omega-3 podrían disminuir las cifras de presión arterial son muy variados e incluyen:

- ✓ Cierta grado de supresión de la secreción de aldosterona, con la consiguiente menor presencia de angiotensina y relajación vascular (Fischer, 2008)
- ✓ Incremento de la producción de óxido nítrico a nivel endotelial (Das, 2004)
- ✓ Cambios en los canales iónicos con capacidad para modular la influencia de la estimulación del ritmo cardíaco por el sistema nervioso parasimpático, reduciendo la frecuencia cardíaca (Mozaffarian, 2007)
- ✓ Interacción con la vía de los ácidos grasos Omega-6 y sus eicosanoides (Das 2008)

Cabo y colaboradores publican un metanálisis sobre los efectos de los ácidos grasos Omega-3 tomados en forma de pescado o de aceite de pescado sobre la presión arterial (Cabo, 2012). Incluyeron estudios y metanálisis previos realizados en pacientes normotensos, hipertensos (Appel, 1993), (Geleijnse, 2002), con diabetes tipo 2 (Hartweg, 2009), obesos y/o dislipémicos (Ramel, 2009) (Gulseth, 2010) así como en sujetos sanos (Shah, 2007). En sus resultados concluyen que la evidencia a este respecto no es consistente y que son necesarios más estudios para determinar el efecto de los ácidos grasos Omega-3 sobre la presión arterial. Con los datos analizados, la reducción de la presión arterial observada tras la suplementación con ácidos grasos Omega-3 es sutil, aunque con dosis > 3g y en sujetos mayores e hipertensos este descenso puede ser algo mayor (Cabo, 2012).

Miller y colaboradores publicaron un metanálisis en que se incluyeron todos los ensayos clínicos que suplementaban con ácidos grasos Omega-3 procedentes de la dieta y alimentos enriquecidos o en forma de suplementos como tal independientemente de la duración de la intervención. Concluyen que las dosis mayores de 2g de EPA+ DHA al día se asocian con reducción tanto de la presión arterial sistólica como diastólica, observando los mayores resultados entre los pacientes hipertensos. Dosis entre 1-2 g reducen fundamentalmente la presión arterial diastólica (Miller, 2014)

Minihane y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego sobre 312 sujetos sanos que consumieron 0,7 o 1.8g de EPA+DHA/d o un aceite control durante 8 semanas. Observaron una reducción significativa de la presión arterial para los dos grupos que recibieron Omega-3 en cualquiera de las dos dosis, aportando datos novedosos sobre la dosis efectiva (Minihane, 2016).

Yang y colaboradores, en un reciente metanálisis que incluyó a un total de 56204 sujetos y 20497 casos de hipertensión arterial incidente concluyeron que la evidencia a favor del efecto preventivo frente a la hipertensión de los ácidos grasos Omega-3 continua siendo inconsistente, aunque se observó una correlación negativa entre los ácidos grasos Omega-3 en plasma y la incidencia de hipertensión arterial (Yang, 2016).

→ *En el presente estudio no se han podido observar los efectos de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 sobre la presión arterial. Es posible que existan una serie de circunstancias que podrían justificar la ausencia de resultados:*

- ✓ *La dosis, pensada desde una perspectiva de alimento funcional y probablemente insuficiente a la vista de los resultados de los metanálisis más recientes (Miller, 2014).*
- ✓ *La población, pues el porcentaje de pacientes hipertensos y mayores, la población que más parece beneficiarse (Cao, 2012), (Miller, 2014), era prácticamente inexistente en el presente estudio.*
- ✓ *La mayor pérdida de peso en el grupo placebo ( $p < 0.05$  Tabla 28R) ha podido contribuir de algún modo a diluir las diferencias.*

## 9. Sobre los resultados de prevalencia de síndrome metabólico

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no se asoció a una disminución de la prevalencia de síndrome metabólico cuando se comparó con placebo.***

Los efectos de los ácidos grasos Omega 3 sobre el síndrome metabólico han sido objeto de estudio en un reciente metanálisis (López-Huertas, 2012). Incluyeron un total de 11 ensayos clínicos aleatorizados en los que se observó que el efecto más consistente de los ácidos grasos omega-3 sobre el síndrome metabólico fue el descenso de los triglicéridos, sin que se pudiera corroborarse ningún otro efecto sólido.

Durante 25 años Kim y colaboradores siguieron una cohorte de 4356 adultos sanos (sin criterios de síndrome metabólico) con el objetivo de evaluar la incidencia de síndrome metabólico y/o sus componentes y su relación con la ingesta de pescado y ácidos grasos Omega-3. 1069 casos de síndrome metabólico fueron identificados. La mayor ingesta de ácidos grasos Omega-3 se asoció negativamente a la incidencia de síndrome metabólico, en una relación dosis dependiente (Kim, 2016).

→ *En el presente estudio no se ha podido demostrar este efecto de los ácidos grasos Omega-3 sobre el síndrome metabólico (Tabla 38R). El único criterio que no ha disminuido con la intervención ha sido el criterio de HDL colesterol, que en el presente estudio piloto disminuyó significativamente en ambos grupos. Este hecho se ha relacionado con la disminución de la ingesta de grasa total que se produjo en ambos grupos ( $p < 0,001$  para ambos grupos Tabla 41R), Es probable que la intervención y el tiempo de seguimiento hayan sido cortos en comparación con otros estudios. No obstante, el estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre el síndrome metabólico.*



## **10. Sobre los resultados del análisis lipídico de la membrana de los hematíes**

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas se asoció a cambios significativos en la composición lipídica de las membranas de los hematíes, aumentando la proporción de ácidos grasos Omega-3, concretamente, DHA y disminuyendo la ratio Omega-6/Omega-3 ( $p<0.001$ ).***

La organización estructural de la membrana del hematíe está perfectamente descrita (Ways, 1964).

Aproximadamente el 52% de la membrana es proteica, 40% lipídica y el 8% restante está constituido por carbohidratos. La fracción lipídica está constituida mayoritariamente por colesterol y fosfolípidos en proporciones equimolares y en menor proporción por ácidos grasos libres y glucolípidos. El fosfolípido más abundante es la fosfatidilcolina (30%) seguido de la esfingomielina (25%), fosfatidiletanolamina (28%) y por último fosfatidilserina (14%).

La composición de los ácidos grasos en dichos fosfolípidos también es característica, siendo los ácidos grasos saturados los más abundantes (ácidos Palmítico y Esteárico), seguidos de los monoinsaturados (fundamentalmente ácido Oleico) y poliinsaturados (ácido Araquidónico y Linoleico) (Hodson, 2008)

Los hematíes carecen de la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis de novo de ácidos grasos, por tanto, los lípidos que conforman su membrana se han ido incorporando e intercambiando en virtud de su interrelación con los lípidos plasmáticos (Serra-Majem, 2012). Asumiendo que la vida media del hematíe es de aproximadamente 4 meses, el estudio de los lípidos de membranas refleja la ingesta dietética de grasa durante dicho periodo.

El estudio de los ácidos grasos incorporados a los fosfolípidos de la membrana de los hematíes (EMFA) es considerado un biomarcador de la ingesta real de

grasas de un sujeto, de ahí que se emplee en la validación de los resultados de encuestas alimentarias (Hodson, 2008) (Takkunen, 2013).

El análisis de los ácidos grasos de la membrana de los hematíes refleja particularmente bien la ingesta de ácidos grasos Omega-3 , siendo más débil la correlación para otros ácidos grasos.

Los cambios en la composición lipídica de la membrana pueden afectar no sólo a su estructura, modificando su fluidez o su grado de rigidez sino también a su función o a la de las proteínas que se anclan en la membrana. Las ventajas del análisis de la composición lipídica de la membrana del hematíe como marcador de la ingesta de ácidos grasos omega 3 se recoge en la Tabla 4D.

---

**Tabla 4D: Ventajas del análisis de composición lipídica de las membranas de los hematíes como biomarcador de la ingesta de omega 3.**

- ✓ La bicapa lipídica refleja la composición de ácidos grasos en plasma.
- ✓ El índice Omega-3 tiene una vida media de 4-6 veces comparado con la suma de DHA y EPA en suero, reflejando mejor la exposición a largo plazo.
- ✓ No se influencia por el hecho de que la extracción se haga en ayunas o no.
- ✓ La concentración es dosis dependiente, cuanto mayor la ingesta, mayor la presencia.
- ✓ Menor distorsión del resultado con las dislipidemias
- ✓ Menor variabilidad comparado con la medición de EPA+DHA en plasma

**NOTAS**

Adaptada de Harris, 2004

---

Se han descrito alteraciones en la composición lipídica de la membrana del hematíe asociadas a ciertas enfermedades como la esclerosis múltiple (Hon, 2009), esteatosis hepática (Elizondo, 2007), obesidad (Aguilar, 2012) (Del Genio, 2013) (Perona, 2013) y diabetes (Weijers, 2012).

En adolescentes obesos se observó un incremento significativo de los ácidos grasos saturados y una disminución de los mono y poliinsaturados con respecto a los controles sanos, ambos estadísticamente significativos (Aguilar, 2012) (Perona, 2013) (Gunes, 2014). En pacientes obesos con esteatosis

hepática se observó un incremento significativo de los ácidos grasos saturados y una disminución de los poliinsaturados, especialmente, Omega-3 (Eliozone, 2007). En un estudio con 21 pacientes obesos mórbidos se observó una menor presencia de monoinsaturados y una mayor presencia de poliinsaturados (ambos significativos), no encontrando diferencias en los ácidos grasos saturados cuando se comparó con controles sanos (Del Genio, 2013)

En el contexto concreto del paciente obeso, es probable que estas modificaciones en la composición lipídica de la membrana del hematíe reflejen no sólo los hábitos dietéticos sino las circunstancias endocrino-metabólicas, inflamatorias y de estrés oxidativo que caracterizan a la obesidad y las enfermedades clásicamente asociadas a ésta.

En el grupo de los ácidos grasos poliinsaturados adquiere gran relevancia el estudio de la ratio Omega-6/Omega-3 y el índice Omega-3.

En ausencia de EPA o DHA preformado la ratio Omega-6/Omega-3 está determinada fundamentalmente por la proporción relativa de ácido Linoleico con respecto a la de ácido  $\alpha$ -Linolénico. Al margen de los efectos que cada uno de estos ácidos grasos pueda ejercer por sí solos, la relevancia de esta ratio estriba en que compiten entre sí para unirse a las enzimas (desaturasas y elongasas) que permiten la conversión en sus respectivos productos de cadena larga Ácidos Araquidónico y Docosapentaenoico y Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA) respectivamente. De tal forma que la elevada presencia de ácido linoleico a partir de la dieta, merma la transformación del ácido  $\alpha$ -Linolénico de la dieta en EPA y posteriormente DHA a pesar de la mayor afinidad que la enzima limitante en este proceso tiene por este último ( $\Delta 6$ -desaturasa). Esta ratio por tanto nos informa de la tasa de conversión de linolénico en EPA.

La utilidad de esta ratio como marcador o predictor del riesgo cardiovascular está sujeta a controversia. A priori, se ha defendido una ratio Omega-6/Omega-3 equilibrada, cercana al 4:1 porque ésta se ha asociado con una reducción de la mortalidad del 70% (Simopoulos, 2003) (Gómez-Candela, 2011).

Por el contrario, otros autores restan importancia a esta ratio argumentando en base a varios motivos. En primer lugar, la ratio informa sobre las opciones de conversión del ácido  $\alpha$ -Linolénico no de las formas metabólicamente activas (EPA/DHA). De otro lado una ratio puede incrementarse o disminuir en función de las distintas direcciones de cambio y magnitud de los mismos pudiendo éstos significar cosas distintas para una misma ratio. Por último, tal y como se expresa el parámetro cabría pensar que se le atribuyen efectos adversos al ácido linoleico y derivados cuando existe evidencia de que ambos ácidos grasos poliinsaturados ejercen efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular (Griffin, 2008).

El índice Omega-3 en los hematíes representa la suma de los ácidos grasos Eicosapentanoico y Docohexaenoico. Este índice presenta una correlación con la mortalidad por enfermedad coronaria, de tal forma que un índice Omega-3  $\geq 8\%$  protege frente a la enfermedad coronaria mientras que un índice  $\leq 4\%$  apenas ofrece estos efectos de protección (Harris, 2004). También se ha establecido su papel como factor predictor de muerte súbita cardíaca (Jabbar, 2009)

Basalmente, el análisis de la composición lipídico de la membrana del hematíe reveló que el 50% de los ácidos grasos eran saturados (Tabla 39R).

Al ser obesos todos los sujetos incluidos en el presente estudio, no disponemos de control normopeso propio, pero tomando como referencia los controles normopeso de otros estudios (Aguilar, 2012) (Perona, 2013), los resultados obtenidos en el presente estudio corroboran el incremento de ácidos grasos saturados en la membrana de los hematíes de los pacientes obesos.

Asimismo, los sujetos obesos presentan una menor proporción de monoinsaturados y mayor de poliinsaturados (Del Genio, 2013).

En lo que respecta a la ratio Omega-6/Omega-3, los sujetos incluidos en el presente estudio partían de una ratio de prácticamente 5:1 (Tabla 39R), que aunque no es la deseable, está bastante próxima a la propuesta como

deseable por su asociación con una reducción de la mortalidad (Simopoulos, 2003) (Gómez-Candela, 2011).

El índice Omega-3 de partida es aproximadamente del 4%. Según los resultados publicados respecto de este índice y su valor como predictor de riesgo enfermedad coronaria los sujetos que participaron en este estudio partían de una situación de riesgo cardiovascular claramente mejorable (Harris, 2004).

Tras la intervención, los resultados muestran que la composición lipídica de las membranas de los hematíes mejoró en ambos grupos, dado que en ambos se redujo la proporción de ácidos grasos saturados, aunque sólo alcanzó significación estadística para el grupo experimental.

La pérdida de peso podría haber influido en este cambio tal y como describen algunos autores (Elizondo, 2008) (Cazzola, 2011). No obstante, en el presente estudio el grupo placebo fue el que más peso perdió en comparación con el grupo experimental ( $p < 0,05$ ), lo que habría justificado que, en el grupo placebo el descenso de ácidos grasos saturados hubiese sido mayor.

Como era de esperar, y en concordancia con estudios previos (Köhler, 2010) (Dawczynski, 2013) (Skulas-Ray, 2015), la suplementación con Omega-3 a través del aceite experimental se tradujo en un incremento de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 en la membrana del hematíe. Sin embargo, a diferencia de otros autores (Katan, 1997) en el presente estudio, fue mayor la contribución del DHA comparado con EPA en dicho incremento de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3.

Este incremento significativo de los ácidos grasos Omega-3 se asoció a una disminución también significativa de la ratio Omega-6/Omega-3 situándolo en una mejor proporción (prácticamente de 4:1) con los beneficios desde una perspectiva preventiva de mortalidad por causas cardiovasculares que ello conlleva (Simopoulos, 2003) (Gómez-Candela, 2011).

El índice Omega-3 mejoró de forma significativa, y aunque dicha mejora supuso que el índice alcanzara casi el 5%, los mayores efectos protectores aparecen cuando éste alcanza el 8% (Harris, 2004).

No obstante, teniendo en cuenta la dosis utilizada y el tiempo de intervención, parece que un incremento del 1% a través de un alimento funcional como es el aceite experimental podría ser una herramienta valiosa para mejorar este índice en el día a día y el contexto de una dieta equilibrada y saludable.

Dado que la composición lipídica de la membrana de los hematíes refleja la ingesta, también se esperaba el mayor incremento de los ácidos monoinsaturados y del ácido Oleico entre los sujetos del grupo placebo que aunque se produjo, no alcanzó significación estadística.

Menos esperado, fue el descenso de ácido oleico entre los sujetos del grupo experimental ( $-0.08\% \pm 1.03\%$ , no significativo), ya que éstos también recibieron aceite de oliva aunque en menor proporción.

→ *De forma breve, el análisis de la composición lipídica de la membrana de los hematíes reportó los siguientes resultados:*

- *Relacionados con el cumplimiento, pues el grupo que recibió el producto experimental aumentó la presencia de ácidos grasos Omega-3 y DHA en la membrana frente al grupo placebo ( $p < 0.001$ ).*
- *Relacionados con la eficacia, pues el grupo experimental mejoró la composición de la membrana de los hematíes en tanto que aumentó la proporción de ácidos grasos Omega-3 en general ( $p < 0.001$ ) y de DHA en particular ( $p < 0.001$ ) y consecuentemente disminuyó, la ratio Omega-6/omega-3 ( $p < 0.001$ ) cuando se comparó con placebo*
- *Relacionados con lo referido en la literatura: Nuestra cohorte de pacientes obesos mostró una mayor presencia de ácidos grasos saturados en la membrana de los hematíes.*

## **11. Sobre los resultados en los síntomas depresivos**

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no se asoció a una mejoría de los síntomas de depresión medidos por la Inventario de Depresión de Beck cuando se comparó con placebo.***

Los ácidos grasos Omega-3 podrían asociarse a la mejoría de ciertas enfermedades mentales incluida la depresión.

Niveles bajos de ácidos grasos Omega-3 se han asociado a mayor incidencia de depresión y suicidio (Sublette 2011).

Se cree que la depresión podría presentar rasgos fisiopatológicos comunes con la enfermedad cardiovascular como la inflamación sistémica crónica de bajo grado, la disfunción endotelial y/o la elevación de la homocisteína (Grosso, 2014). Dados los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre el riesgo cardiovascular, concretamente sobre la inflamación y la disfunción endotelial, podría esperarse mejoría sintomática con la mayor disponibilidad de éstos en general y a nivel de sistema nervioso central en particular.

Sin embargo, los beneficios de los ácidos en el tratamiento de la depresión no están claramente establecidos, pues los metanálisis de ensayos clínicos publicados aportan resultados contradictorios o conflictivos (Sublette 2011) (Bloch, 2012), (Martins, 2012), (Grosso, 2014), (Appleton, 2015), (Appleton, 2016).

En el metanálisis de Sublette y colaboradores concluyen que los suplementos con un contenido de EPA >60% (200-2000mg de EPA) y menor de DHA se asocia a resultados positivos en la Depresión mayor (Sublette, 2011).

Según su análisis teórico, los efectos beneficiosos sólo se dan cuando la dosis de EPA es muy superior a la de DHA, pues dependen del incremento de la concentración cerebral de EPA (precursor de DHA). Este EPA podrá posteriormente convertirse en DHA y revertir, de esa forma uno de los

mecanismos etiopatogénicos propuestos: la baja tasa de conversión de EPA en DHA (Sublette, 2011). En este metanálisis también se observó que los efectos no respondían a una relación dosis-dependiente lineal.

Este hecho, podría explicar, según Sublette y colaboradores la gran heterogeneidad de resultados respecto a los beneficios de los ácidos grasos Omega-3 y la depresión.

Bloch y colaboradores publican un metanálisis en el que concluyen que los efectos de los ácidos grasos Omega-3 son reducidos, probablemente insignificantes desde el punto de vista clínico para los pacientes con Depresión mayor (Bloch, 2012). En su discusión plantean que la gran heterogeneidad de los estudios publicados (dosis, enfermedades mentales además de la depresión, duración etc) así como los sesgos de las publicación justificarían los resultados positivos que se han reportado hasta la fecha.

Ese mismo año, Martins et al, publican un artículo que incluye una crítica al metanálisis de Bloch y colaboradores y un nuevo metanálisis de la evidencia disponible hasta la fecha (Martins, 2012). En la parte correspondiente al análisis crítico sostienen que Bloch y colaboradores aplicaron criterios de inclusión y exclusión de los estudios, estrategias de análisis y demás que restaron validez a sus resultados.

En la parte correspondiente al metanálisis, Martins y colaboradores si encuentran efectos beneficiosos de los ácido grasos Omega-3 y coinciden con Sublette et al en la importancia de la superioridad de EPA frente a DHA.

Posteriormente, Grosso y colaboradores publican otro metanálisis acorde con los resultados de Martins y colaboradores y Sublette y colaboradores, afirmando que los ácidos grasos Omega-3 son efectivos en pacientes con depresión en mayor y en pacientes con síntomas depresivos sin diagnóstico de depresión mayor.

Sin embargo, dos metanálisis recientemente publicados, en este caso, por un mismo grupo de autores, uno para The Cochrane Collaboration (Appleton, 2015) y otro libre (Appleton, 2016) concluyen que los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre la depresión son modestos, clínicamente de escasa relevancia cuando se compara con placebo y, en base a ello, establecen que



no existe suficiente evidencia como para determinar los efectos de los ácidos grasos Omega-3 en el tratamiento de la depresión mayor.

→ *En el presente estudio, la intervención se asoció a una mejoría de la sintomatología depresiva medida por el Inventario de Depresión de Beck en ambos grupos placebo ( $p<0.05$ ) y experimental ( $p<0.01$ ), sin embargo la suplementación con Omega-3 no superó a placebo en cuanto a la mejoría de la puntuación este inventario. Tabla 40R*

*Es probable que, dado que en el presente estudio, la suplementación con DHA era superior a la de EPA, ello haya podido contribuir a la ausencia de resultados.*

## 12. Sobre los resultados de la intervención dietética

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas se asoció a una menor disminución del gasto energético total cuando se comparó con placebo ( $p<0.01$ ). El grupo experimental también experimentó un incremento en el consumo de ácidos grasos Omega-3 ( $p<0.001$ ) y de la ratio Omega-6/Omega-3 ( $p<0.001$ ) frente a placebo.***

Desde una perspectiva global, los resultados del presente estudio muestran que los sujetos obesos parten de un patrón alimentario inadecuado, bastante alejado de lo recomendado (Tablas 41R, 42R, 43R, 44R)

En lo que respecta a la encuesta sobre frecuencia de consumo, llama la atención el elevado consumo de dulces con una media de 4 veces en semana, siendo lo recomendado el consumo ocasional o la baja ingesta de frutas y verduras, con una media de consumo de 3 al día cuando lo recomendado son 5 días (SENC, 2016). Tabla 45R

Sorprendentemente, la cohorte estudiada no tomaba demasiados alimentos precocinados o procesados (de media una a la semana)

Teniendo en cuenta que España es un país perteneciente a la denominada cuenca del Mediterráneo, y que su patrón alimentario es la dieta Mediterránea, la cohorte del presente estudio tomaba pocas legumbres, pocas frutas, frutos secos y verduras, poco pescado y probablemente demasiada carne.

La intervención dietética se asoció a cambios en el patrón de ingesta en ambos grupos, desde una perspectiva tanto cuantitativa como cualitativa que determinaron que el patrón alimentario al final de la intervención estuviese más próximo a las recomendaciones para una alimentación equilibrada y saludable que tomamos como referencia (SENC, 2004).

Como ya se ha mencionado, en el grupo experimental aumentó el consumo de ácidos grasos Omega-3 a través del producto experimental y ello mejoró la

ratio Omega-6/Omega-3 de la dieta, con los beneficios que ello conlleva (Simopoulos, 2003) (Gómez-Candela, 2011).

En lo referente al consumo de vitaminas y oligoelementos no se encontraron diferencias entre grupos tras la intervención.

La disminución de las vitaminas liposolubles observada en los grupos placebo (A y D,  $p < 0.01$  y  $p < 0.05$  respectivamente, Tabla 43R) y experimental (E  $p < 0.01$ , Tabla 43R), probablemente guarde relación con la disminución de la ingesta de grasas que se produjo en ambos grupos ( $p < 0.001$ ). En los tres casos la ingesta quedó por debajo de la ingesta recomendada.

La disminución de la ingesta de sodio permitió que se adecuara al objetivo nutricional en estos pacientes.

### 13. Sobre los resultados hematológicos y de coagulación

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas se asoció a un menor descenso del tiempo de Protrombina y de la actividad de protrombina ( $p<0.01$ ) Tabla 46R.***

Este hallazgo, dado que al final del estudio ambos parámetros se encontraban dentro de la normalidad no tuvo relevancia clínica.

En la literatura está descrito el incremento del tiempo de sangrado tras la administración de grandes dosis de ácidos grasos Omega-3 (3-15g/d), aunque ello no se haya asociado a una mayor tasa de sangrado clínico (Knapp, 1986).

En pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea se ha observado que la incorporación de ácidos grasos Omega-3 al tratamiento se asocia a una disminución de la formación de trombina y altera las propiedades del coágulo de fibrina lo que les confiere propiedades antitrombóticas (Gajos, 2011). Resultados similares se han observado en pacientes sanos y en pacientes con enfermedad cardiovascular (McEwen, 2015).

→ *En el presente estudio no hemos podido demostrar estas propiedades antitrombóticas de los ácidos grasos Omega-3, probablemente porque la dosis administrada en el producto experimental es muy inferior a las dosis a las cuales se reconocen estos efectos (Knapp, 1986).*

## 14. Sobre los resultados de saciedad

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no se asoció a una mayor sensación de saciedad cuando se comparó con placebo.***

El control del apetito es uno de los aspectos clave para el éxito de todo programa de intervención dirigida al control y/o la pérdida de peso.

Determinadas estrategias alimentarias en el campo del tratamiento de la obesidad han sido evaluadas desde la perspectiva del control del apetito.

Así, las dietas ricas en proteínas (Leidy, 2007), las dietas cetogénicas (Boden 2005), las dietas de bajo índice glucémico (Kaplan, 2002) parecen ejercer algún efecto sobre el apetito.

Parra y colaboradores evaluaron los efectos sobre la saciedad, medida mediante la escala analógica visual de saciedad, de 4 dietas; dos de las cuales eran ricas en ácidos grasos Omega-3 (>1300 mg/d) procedentes del pescado azul o en forma de cápsulas y otras dos dietas pobres en ácidos grasos Omega-3 en las que el pescado azul se sustituía por pescado blanco y las cápsulas de omega-3 por placebo en 233 voluntarios con sobrepeso y obesidad. Tras 8 semanas de intervención los sujetos que tomaron la dieta rica en ácidos grasos Omega-3 referían mayor sensación de saciedad inmediatamente después de cenar y a los 120 minutos de haber terminado la cena. A pesar de que no se evaluó el apetito/ deseo por la comida justo antes de comer, lo que podría haber influido en los resultados en el caso de que hubiese diferencias entre grupos, Parra et al atribuyen propiedades moduladoras del apetito a los ácidos grasos Omega-3 en base a sus resultados (Parra, 2008).

Buckley y colaboradores (Buckley, 2010) en una revisión narrativa sobre los beneficios de los ácidos grasos Omega-3 hacen referencia a las propiedades saciantes de éstos incluyendo un único estudio, el de Parra y colaboradores que viene a ser un subanálisis de un estudio sobre la pérdida de peso en una cohorte mayor (Thorsdottir, 2007).

Golub y colaboradores proponen una hipótesis que explicaría el mecanismo por el cual los ácidos grasos Omega-3 ejercen propiedades saciantes (Golub, 2011). Según Golub y colaboradores EPA y DHA actuarían sobre el sistema mesocórtico-límbico así como sobre el sistema endocannabinoide disminuyendo la sensación de recompensa asociada a la ingesta y de ese modo, reduciendo el apetito, la ingesta y en última instancia el sobrepeso y la obesidad.

En el presente estudio no se observaron las propiedades saciantes cuando fueron comparadas con placebo. Es posible que la dosis administrada, que fue menor que la utilizada por el grupo de Parra y colaboradores, haya contribuido a la ausencia de resultados.

## 15. Sobre los resultados de seguridad

***La suplementación con un aceite de oliva virgen extra enriquecido en ácidos grasos Omega-3 de alta calidad procedente del pescado durante 8 semanas no mostró diferencias en cuanto a seguridad cuando se comparó con placebo. Tabla 48R***

Sacks et al administraron 6g/d de ácidos grasos Omega-3 durante 2 años sin efectos adversos reseñables (Sacks, 1995).

En una revisión sistemática llevada a cabo por Wang y colaboradores para evaluar los efectos sobre la salud de los ácidos grasos omega-3 se recogieron los efectos adversos descritos en los estudios incluidos (Wang, 2007).

De los 395 estudios, 247 no hacían mención a los efectos adversos y dos se rechazaron por duplicación de datos. De los 148 estudios restantes, 71 recogían  $\geq 1$  efecto adverso. En su mayoría estaban mal codificados pero en casi todos los casos estaban encuadrados en el aparato digestivo: náuseas, vómitos y la prevalencia podría estimarse en torno al 4% para dosis  $<3\text{g/d}$  y del 20% para dosis de  $4\text{g/d}$ .

El síntoma que más frecuentemente conlleva el abandono del tratamiento con ácidos grasos Omega-3 es el sabor a pescado y el regusto pasadas varias horas de la ingesta.

En lo que respecta al riesgo de sangrado no se encontró una asociación consistente entre la dosis de Omega-3 y el riesgo de sangrado incluso en pacientes bajo tratamiento con aspirina o warfarina.

Otro aspecto importante sobre la seguridad del consumo de ácidos grasos Omega-3 guarda relación con la presencia de contaminantes como el mercurio, dioxinas o bifenilos policlorados. Por ello, se recomienda en el caso de que el consumo de ácidos grasos Omega-3 se haga a partir del pescado azul que éste haya pasado satisfactoriamente los controles sanitarios de calidad así como la promoción de consumo pescado azul de pequeño tamaño (Mozzafarian, 2006)

En el presente estudio piloto, en consonancia con lo descrito en la literatura, los efectos adversos recogidos pertenecían a la esfera digestiva, fueron poco frecuentes, leves y sin diferencias con respecto al grupo placebo. No se observó ningún caso de sangrado.

## **16. Sobre la tolerancia al producto y valoración sensorial**

Por último, el producto experimental fue bien valorado, desde una perspectiva sensorial sin grandes diferencias con respecto al producto placebo (Figura 2D)



## Conclusiones

---



## Conclusiones

1. El presente estudio reúne características que lo convierten probablemente en el único ensayo clínico doble ciego en el que, formando parte de una estrategia para la pérdida de peso, se utiliza la suplementación con ácidos grasos Omega-3. Estas características guardan relación con la dosis de Omega-3 utilizada (calculada a partir de las estimaciones de consumo medio poblacional con el objetivo de cubrir los requerimientos establecidos), con la calidad (Proceso de extracción como proyecto de investigación desarrollado por el grupo de Investigación de Tecnología de los alimentos de la Universidad Autónoma de Madrid y la empresa NOBO. SL) y con el vehículo (Aceite de oliva virgen extra). Además, el placebo utilizado en el presente estudio ya per se constiye un alimento de gran valía nutricional como es el aceite de oliva virgen extra.
2. La suplementación con 5 ml al día durante 8 semanas de aceite de oliva virgen extra enriquecido con ácidos grasos Omega-3 de alta calidad y procedentes del pescado (Producto Experimental, PE) no produjo efectos antiinflamatorios, medidos mediante la cuantificación de Proteína C Reactiva, Factor de Necrosis Tumoral alfa, Factor Inhibidor del activador del plasminógeno 1 y Adiponectina.
3. La suplementación con 5 ml al día de PE durante 8 semanas se asoció a un menor aumento de la ratio ApoB /Apo A1 cuando se comparó con placebo. Ello vino determinado por la disminución de Apo B y de Apo A1 ambas en relación, probablemente, con la disminución de la ingesta de grasas totales y saturadas tras la intervención, si bien, el ANOVA permitió establecer diferencias atribuibles al tratamiento en aquellos sujetos con mayor pérdida de peso. No se observaron otros efectos significativos sobre el perfil lipídico ni sobre el metabolismo de la glucosa.
4. La suplementación con 5 ml al día durante 8 semanas de PE no mostró efectos antioxidantes medida por TBARs (Especies Reactivas del Ácido Barbitúrico) y FRAP (Capacidad antioxidante del plasma) cuando se comparó con placebo. Tampoco se asoció a un incremento de la peroxidación lipídica medida a través de TBARS.

5. La suplementación con el producto experimental en sujetos con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico se asoció a un menor descenso de Leptina asociado a la restricción calórica y a la pérdida de peso. Ello podría estar indicando un efecto modulador de los ácidos grasos Omega-3 sobre la respuesta de adaptación metabólica (representada por la disminución de Leptina) que resultaría beneficioso tanto para la pérdida de peso como para la reganancia ponderal.
6. Tras la intervención, el grupo que recibió el producto experimental disminuyó en menor medida el gasto energético total, con los beneficios que ello tiene minimizando la respuesta de adaptación metabólica y por tanto para la pérdida de peso y la reganancia ponderal
7. La suplementación con ácidos grasos en el contexto de la intervención experimental no produjo efectos significativos sobre parámetros antropométricos, presión arterial y/o la frecuencia cardiaca o la prevalencia de síndrome metabólico siguiendo criterios de la NCEP ATP III en la cohorte estudiada.
8. La intervención experimental se tradujo en un incremento significativo de los ácidos grasos Omega-3 en general y de DHA en particular en la membrana de los hematíes y disminución del índice Omega-6/Omega-3 en la membrana del hematíe con la consecuente minimización del riesgo cardiovascular asociado a este índice. Asimismo, se observó un incremento de la ingesta de ácidos grasos Omega 3 y una mejoría del índice Omega-6/Omega-3 de la dieta.
9. La intervención experimental con PE no se asoció a efectos saciantes medidos mediante la escala analógica visual, a mejoría de la sintomatología depresiva medida por el Inventario de depresión de Beck cuando se comparó con placebo. Tampoco mostró propiedades antitrombóticas cuando se comparó con placebo.
10. La intervención experimental fue segura, los efectos secundarios fueron principalmente de la esfera digestiva, leves, poco frecuentes y similares a lo encontrados en el grupo placebo y el producto experimental fue bien tolerado, sin que se observaran diferencias en la comparación con placebo ni en las ganas de tomarlo, ni el sabor, olor o la consistencia.

## Bibliografía

---



## Bibliografía

Las referencias marcadas en negrita corresponden a revisiones sistemáticas y/o metanálisis.

1. AACE/TOS/ASMBS Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient— 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocrine practice* 2013; 19(2): e1-e36
2. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA and Matínez JA. Obesity and metabolic syndrome: potential benefits from specific nutritional components. *Nutrition, Metabolism and cardiovascular diseases* 2011; 21: B1-B15.
3. Abizaid A. Ghrelin and Dopamine: New insights on the peripheral regulation of appetite. *Journal of neuroendocrinology* 2009; 21(9): 787-93.
4. Acosta A, Camilleri M, Shin A, Vázquez-Roque M, Iturrino J, Lanza I et al. Association of UCP3- rs 1626521 with obesity and stomach function in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 (4): 898-906
5. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Padilla López CA, Álvarez Ferre J, Ocete Hita E, Rizo Baeza M, Guisado Barrilao R y García Rivas F. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27(1): 161-164.
6. American Diabetes Association (ADA). Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31, Suppl, S61 – S78.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 2017; 40 (Suppl1): s6-s10
8. American Gastroenterology Association (AGA) Technical review on Obesity. *Gastroenterology* 2002; 123:882-932.

9. **Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R and Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008;117(1):93-102**
10. AHA 2009. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119, 902–907
11. **Akinkuolie A, Ngwa J, Meigs J and Djoussé L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and insulin sensitivity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition 2011; 702-707.**
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct;120(16):1640-5
14. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2006; 26: 2200-7.
15. Alley DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1998-2004. *JAMA* 2007; 298 (17): 2020-7.
16. Allott E, Masko E and Freedland S. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63(5): 800-809.



17. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathologic role of cortisol in the metabolic syndrome: A hypothesis. *JCEM* 2009; 94: 2692-2701.
18. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, Francis GA, Poirier P, Lau DC, Grover S, Genest J Jr, Carpentier AC, Dufour R, Gupta M, Ward R, Leiter LA, Lonn E, Ng DS, Pearson GJ, Yates GM, Stone JA, Ur E: 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013, 29:151–167.
19. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J. –P. adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 2-11.
20. Apovian c, Aronne L, Runino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E for the Cor-II study group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/Bupropion SO on weight and obesity related risk factors (COR-II). *Obesity* 2013; 21: 935-943.
21. **Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with fish oil reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153(12): 1429-38.**
22. **Appleton K, Sallis H, Perry R, Ness A and Churchill R. Imega-3 fatty acids for depression in adults (review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2015; 11; CD004692**
23. **Appleton k, Sallis H, Perry R, Ness A and Churchill R. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. *BMJ Open* 2016; 6: e10172.**
24. **Aranceta J and Pérez-Rodrigo C. recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: A systematic review. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: s8-s22**
25. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N y Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (Aged 24-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69 (6): 579-587.

26. Ascaso J, Pardo S, Real J, Lorente R, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* , 2003; 26: 3320-3325
27. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, Appleyard M, Jensen G and Jeppesen J. Leptin, not adiponectin predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens* 2010; 22:327-333.
28. Asplin JR. Obesity and Urolithiasis. *Advances in Chronic kidney disease* 2009; 16(1): 11-20.
29. Astrup A, Gotzsche P, van del Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A and Buemann B. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese people. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1117- 22.
30. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Rosenblatt N, Cade JE, Burley VJ and Norat T. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology* 2012; 23: 843-852.
31. Aune DM, Norat T and Vatten LJ. Body-mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1591-1601
32. Aune D, Norat T and Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 1009-1019.
33. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad y Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 millions deaths among 30.3 million participants. *British Medical Journal* 2016; 353: i2156.
34. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Greco E, Violi F, Lenzi A and Donini L. Weight loss by multidisciplinary intervention improves endothelial and sexual function in obese fertile women. *International Society for Sexual Medicine* 2013; 10: 1024-1033.
35. Azziz R, Crowley WF, Martin KA. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate* 2013.

36. Bachman ES<sup>1</sup>, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. BetaAR signalling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002 Aug 2; 297(5582): 843-5.
37. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectina, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1): 72-80.
38. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P and Lau J- Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189, 19 – 30.
39. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16(5): 442.
40. Bang HO, Dyeberg J and Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland eskimos. *Acta med Scand* 1975;200: 69-73
41. Baró L, Fonollá J, Peña JL, et al. n-3 fatty acids plus oleic acid supplemented milk reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clin Nutr* 2003; 22, 175 – 182.
42. Begriche K, Levasseur PR, Zhang J, Rossi J, Skorupa D, Solt LA, Young B, Burris TP, Marks DL, Mynatt RL, Butler AA. Genetic dissection of the functions of the melanocortin-3 receptor, a seven-transmembrane G-protein-coupled receptor, suggests roles for central and peripheral receptors in energy homeostasis. *The Journal of biological chemistry*. 2011; 286:40771–40781
- 43. Bekaert M, Verhelst X, Geerets A, Lapauw B and Calders P. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obesity Reviews* 2016; 17: 68-80.**
44. Bellentani S. The epidemiology of non- alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017; 37(Suppl 1): 81-84.
45. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutiérrez-Alcántara C, Muñoz C, Rojo G, García S and Soriguer F. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acids, oleic acid in patients with metabolic syndrome. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 581-587.

46. Benzie I, Choi SW. Antioxidants in food: content, measurement, significance, actions, cautions, caveats, and research needs. *Advances in food and nutrition research* 2014; 71: 1-53.
47. Benzinou M, Creemers J, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk obesity. *Nature genetics* 2008;40 (8): 943-5.
48. Berasetegui I, Cuervo M, Ruiz de las Heras A, Santiago S, Martínez A, Astiasarán I and Ansorena D. *Public Health Nutrition* 2010; 14(3): 451-458.
49. Berentzen TL, Ängquist L, Kotronen A, Borra R, Yki-Järvinen H, Lozzo P, Parkkola R et al. Waist circumference adjusted for body mass index and intra-abdominal fat mass. *PLoS ONE* 2012; 7 (2): e32213.
50. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation research* 2005, 96: 939-949.
51. Bermejo L, López-Plaza B, Weber TK, Palma-Milla S, Iglesias C, Reglero G and Gómez-Candela C. Impact of cooked functional meat enriched with Omega-3 fatty acids and rosemary extract on inflammatory and oxidative status; a randomized, double blind, crossover study. *Nutr Hosp* 2014; 30(5): 1084-1091.
52. Berrington A, Hatge P, Cerhan JR, Flint A, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *NEJM* 2010; 363:2211-9.
53. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite and obesity. *Annu Rev Psychol* 2008: 59:55.
- 54. Berghöfer A, Pischon, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Publ Health. 2008; 8: 200-10.**
- 55. Bernstein A; Ding E, Willett W and Rimm E. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-Cholesterol in persons with coronary heart disease. J Nutr 2012; 142: 99-104**
56. Bhutani S and Varady K. Nibbling versus fasting: wich meal pattern is better for Heart disease prevention? *Nutrition Reviews* 2009; 67(10): 591-8.

57. Billy M, Sholihah H, Andanni L, Anggraeni MI, Siregar MM and Mirtha LT. Obesity as predictor of mortality of colo-rectal cancer: an evidence-based case report. *Acta Med Indones* 2016; 48(3) 242-246
58. Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Davey Smith G. BMI in adolescence in relation to cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 30–37.
- 59. Bloch M and Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1272-1282**
60. Böhm A, Heitmann BI. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013; 67:S79-S85.
61. Boden GM, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M and Stein TP. Effect of a low carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med.* 2005; 142(6): 403-411.
- 62. Bogers R, Bemelmans W, Hoogenveen R, Boshuizen H, Woodward M, Knekt P, Van Dam R et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels. A meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300.000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167 (16): 1720-1728.**
63. Boissel S, Reish O, Proulx K, Kawagoe-Takaki, Sedgwick B, Yeo G et al. Loss of function mutation in the Dioxygenase –Encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *The American Journal of human genetics* 2009; 85:106-111.
64. Bona KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT and Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension population based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med* 1990; 22; 322: 795-801.
65. Boughton CK, Murphy KG. Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity. *British Journal of Pharmacology* 2013; 170: 1333-1348.

66. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT. Handbook of obesity. Nueva York: Marcek Dekker, 1998; 31-40.
67. Bray GA. Epidemiology, trends and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. Endocrine 2006; 29 (1): 109-17.
68. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. Circulation 2012; 125:1695
69. Bray GA. Determining body composition in adults. UpToDate 2015.
- 70.<sup>2</sup>Bray GA, Pi-Sunyer F, Martin K. Obesity in adults: Etiology and natural history. UpToDate 2015
71. Bray GA, Pi-Sunyer F, and Martin K. Obesity in adults: Role of physical activity and exercise. UpToDate 2017
72. Bray M, Boerwinkle E and Hanis C. Sequence variation within the Neuropeptide Y gene and Obesity in Mexican Americans. Obesity research 2000;8(2):219-226
73. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. Obesity reviews 2012; 13: 347-367.
- 74. Brondani LA, de Souza BM, Assmann TS, Boucas AP, Bauer AC, Canani LH and Crispin D. Association of th UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case control study and meta-analysis. Mol Biol Rep 2014; 41(8): 5053-67.**
75. Brown C, Higgins M, DOnato K, Rohde F, Garrison R, Obarzanek E, Ernst N and Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obesity Research 2000;8(9): 605-619
76. Browning LM, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O'Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. Diabetes Obes Metab. 2007 Jan;9(1):70-80.
77. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Mon- ferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes Care 27: 2689 –2694, 2004

78. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obesity Reviews* 2008; 9: 582-593.
79. Buckley JD and Howe P. Long-chain Omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity. *Nutrients* 2010; 2: 1212-1230.
80. Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: s195-s200.
81. **Cai L, Cheskin LJ, Wilson RF and Wang Y. Effect of childhood obesity prevention programmes on blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews* (2014) 15, 933–944**
82. **Caixas A, Albert L, Capel I and Rigla M. Naltrexone sustained-release/Bupropion sustained release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug, Design, Development and therapy* 2014; 8: 1419, 1427**
83. Cali A. Obesity in children and adolescents. *JCEM* 2008; 93 (11 Suppl 1): S31-S36.
84. Call C, Walsh T and Attia E. From DSM-IV to DSM-5: Changes to eating disorder diagnosis. *Curr Opin Psychiatry* 2013, 26:532–536.
85. Campión J, Milagro FI and Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obesity reviews* 2009; 10:383-392.
86. Canadian Medical Association, Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2005; 176(8 Suppl): Online 1-117.
87. Cao Haiming. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2): T47- T-59.
88. Caro José F, Sinha Madhur K, Kolaczynski Jerzy W, Zhang Pei Li, Considine Robert V. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462
89. Carrasco JL. El método estadístico en la investigación médica. Madrid: Ciencia 3, S.A; 1986.
90. Castro Rodríguez P, Bellido Guerrero D, Pertega Díaz S y grupo colaborativo de estudio. Elaboración y validación de un nuevo

- cuestionario de hábitos de vida alimentarios para pacientes con sobrepeso y obesidad. *Endocrinología y Nutrición* 2010; 57(4): 130-139.
- 91.Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S and McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18: 184-195
  - 92.Cave M, Hurt R, Frazier T, Matheson P, Garrison R, McClain C and McClave S. Obesity, inflammation and the potential application of pharmaconutrition. *Nutrition in clinical practice* 2008; 23: 16-34.
  - 93.Cazzola R, Rondanelli M, Trotti R and Cestaro B. Effects of weight loss on erythrocyte membrane composition and fluidity in overweight and moderately obese women. *Journal of nutritional biochemistry* 2011; 22:388-392
  - 94.Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS et al. a pooled analysis of waist circumference and mortality in 650 adults. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(3): 335-345.
  - 95.Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl A, Brunt E, Cusi K, Charlton M and Sanyal A. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American gastroenterological association, American association for the study of liver diseases and American college of gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609.
  - 96.Chan M. Obesidad y diabetes, una plaga devastadora: discurso inaugural de la Directora General en la 47º reunion de la Academia Nacional de Medicina. Octubre 2016. Fuente Online: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/es/>
  - 97.Chang YH. Chang DM, Lin KC, Shin AJ and Lee YJ. **Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review.** *Diabetes and metabolism research and reviews* 2011; 27:515-527
  - 98.Chen C, Yu X and Sao S. **Effects of omega-3 fatty acids supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: a meta-analysis.** *PLOS ONE* 2015; 10(10): e0139565.
  - 99.Chen Q, Amaral J, Biancani P, Behar J. Excess membrane cholesterol



- alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. *Gastroenterology*. 1999;116:678–85
100. **Clements J and Shealy KM. Liraglutide: an injectable option for the management of Obesity. *Annals of pharmacotherapy* 2015; 49(8): 938-944**
  101. Coll A and Tung L. Pro-Opiomelanocortin (POMC) derived peptides and the regulation of energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 300:147-151
  102. **Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's 2007 report on evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic review and meta-analysis with respect to obesity. *Obesity Reviews* 2008; 9:594-605.**
  103. Cunningham SA, Kramer MR, Venkat Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *NEJM* 2014; 370(5): 403-411.
  104. Dangardt F, Osika W, Chen Y, Nilsson U, Gan LM, Gronowitz E, Strandvik B, Friberg P. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis*. 2010; 212(2): 580-5.
  105. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor-beta to prevent human essential hypertension. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58: 195 – 203.
  106. Das U. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008; 7:37.
  107. Das P, Biswas S, Mukherjee S and Bandyopadhyay Sk. Association of oxidative stress and obesity with insulin resistance in Type 2 diabetes. *Mymensingh Med J*. 2016; 25(1): 148-52.
  108. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2011; 17: 953-966.
  109. **Davis EF, Lazdam M, Lewandoski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y et al. Cardiovascular risk factors in children and young**

- adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. Pediatrics 2012; 129(6): e1552-61.**
110. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedrau P, Lumsden MA, Nappi RE et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15:419-429.
  111. Dawczynski C, Massey K, Ness C, Kientopf M, Stepanow S, Platzer M, Grün M, Nicolau A, Jahreis G. Randomized placebo-controlled intervention with n-3 LC-PUFA- supplemented yoghurt: Effects on circulating eicosanoids and cardiovascular risk factors. *Clinical Nutrition* 2013;32:686-696.
  112. **Dee A, Kearns K, O'Neill C, Sharp L, Staines A, O'Dwyer V, Fitzgerald S and Perry IJ. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. BMC Research Notes 2014; 7: 242**
  113. DeFina LF, Marcoux LG, Devers SM, et al. (2011) Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. *Am J Clin Nutr* 93, 455–462.
  114. Del Genio G, Ferreri C, Marfella R, Pournaras D, le Roux C, Del Genio F, LImongelli P, Tolone S, Docimo L and Puca AA. Morbid obesity is associated to altered fatty acid profile of erythrocyte membranes. *J Diabetes Metab* 2015; 6(8):10-12
  115. **Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, López-Miranda and Pérez-Jiménez P. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. British journal of nutrition 2012; 107: s201-s213**
  116. **Della Torre S, Keller A, Depeyre J and Kruseman M. Sugar-sweetened beverages and obesity risk in children and adolescents: A systematic analysis on how methodological quality may influence conclusions. Journal Of The Academy Of Nutrition And Dietetics 2016; 116(4): 639-659**
  117. Derosa G, Cicero A; D'Angelo A, Borghi C and Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaires fasting glucose or impaired glcuose tolerance. *BioFactors* 2016: 42(3): 316-322.

118. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang S-J, Zakeri I and Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006;60: 48-57.
119. Devlin, MJ. Binge-eating disorder and obesity. In: *Binge-Eating Disorder: Clinical Foundations and Treatment*, Mitchell, JE, de Zwaan, M, Peterson, CB, et al. (Eds) (Eds), Guilford Press, New York 2007. p.23
120. Dietrich P and Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty acid disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28: 637-653
121. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59:955–9.
122. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, Carlsson LM et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007; 39(6):724.
123. Ding B1, Kull B, Liu Z, Mottagui-Tabar S, Thonberg H, Gu HF, Brookes AJ, Grundemar L, Karlsson C, Hamsten A, Arner P, Ostenson CG, Efendic S, Monné M, von Heijne G, Eriksson P and Wahlestedt C. Human neuropeptide Y signal peptide gain-of-function polymorphism is associated with increased body mass index: possible mode of function. *Regul Pept.* 2005 Apr 15;127(1-3):45-53.
124. Domingue B, Belsky D, Harris KM, Smolen A, McQueen M and Boardman J. Polygenic risk predicts obesity in both white and black young adults. *PLOS one* 2014; 9(7): e101596.
125. **Dragger L, Brunoni A, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor I and Lotufo P. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax* 2015; 70: 258-264.**
126. Drummond E and Gibney ER. Epigenetic regulation in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 393-397

127. Dubern B, Bisbis S, Talbaqui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte JM and Clément K. Homozygous null mutation of the melanocortin 4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr* 2007; 150:613-7.
128. Eckel RH, Grundy SM and Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1415-28.
129. Eckel RH and Cornier MA. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Medicine* 2014; 12: 115.
130. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *The EFSA Journal* 2010; 8, 1461.
131. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H and Haff T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction*. 2014 Dec;148(6):R111-20
132. Elia M. Body composition by whole-body bioelectrical impedance and prediction of clinically relevant outcomes: overvalued or overused. *European Journal Of Clinical Nutrition* 2013; 67: S60-S70.
133. Eliazondo A, Araya J, Rodrigo R, Poniachik J, Csendes A, Maluenda F, Díaz J, Signorini C, Sgherri C, Comporti M and Videla L. Polyunsaturated fatty acids pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. *Obesity* 2017; 15(1):24-31
134. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. BMI in adolescence in relation to total mortality: 32 year follow-up of 227000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 517–23.
135. Erlanson-Albertsson C and York D. Enterostatin- A peptide regulating fat intake. *Obesity research* 1997; 5(4): 360-72
136. **Eslick G, Howe P, Smith C, Priest R and Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of cardiology* 2009; 136: 4-16.**
137. Esteve E, Ricart W and Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type diabetes: did gut

- microbiota co-evolve with insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:483-490.
138.      FAO-WHO (2010) *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*. Rome: FAO Food and nutrition paper # 91. Report of an expert consultation. Geneva, November 10–14, 2008.
  139.      Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000; 106:271-9
  140.      Farooqi IS. Clinical Spectrum of Obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:1085-95
  141.      Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity 2005; 19(3): 359-374.
  142.      Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh J, Lank E et al. Clinical and Molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356(3): 237-47
  143.      **Fatima Y, Doi SA and Mamum AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Feb; 16(2): 137-49**
  144.      Feillet CA. Food for thoughts: Feeding time and hormonal secretion. *Journal of neuroendocrinology* 2010; 22: 260-628.
  145.      Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, Cabrera de León A, Guembe MJ et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health* 2013; 13: 542.
  146.      Fernández- Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe M, Alzamora M, Vega-Alonso T et al. Metabolic syndrome in Spain: Prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. *DARIOS study. Rev Esp Cardiol* 2012; 65(3): 241-248

147. Ferraro K, Thorpe R and Wilkison J. The life course of severe obesity: Does childhood overweight matter? *J Gerontol B Psychol Soc Sci* 2003; 58(2): S110- S119.
148. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andrés-Lacueva, Senin U and Guralnik. Relation of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:439-446.
149. **Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377: 557-67.**
150. Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, Park JK, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirdewan A, Luft FC, Schunck WH & Muller DN (2008) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension* 51, 540 – 546.
151. Flegal K, Kit B Orpana H and Graubard B. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass categories. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82
152. Flodmark CE, Lisau I, Moreno LA, Pietrobelli A, and Widhalm K. new insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(10): 1189-96.
153. Flock M, Skulas-Ray, Harris W, Gaugler T, Fleming J and Kris-Etherton P. Prostaglandins Leukot Essent fatty acids 2014; 91(4): 161-168.
154. Fonken LF and Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocrine Reviews* 2014;35: 648-670.
155. Fontaine KR, Robertson HT, Hols C, Desmond R, Stunkard AJ, Sorensen TI, Allison DB. Is socioeconomic status of the rearing environment causally related to obesity in the offspring? *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27692.

156. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9
157. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26:575–581, 2003. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; 316(5826): 889.
158. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 24-44.
159. Forman S, Yager J and Solomon D. Eating Disorders: overview of epidemiology, Clinical features and diagnosis. UpTo Date July 2016
160. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth N, Brychta R, Chen KY, Skarlius M, Walter M, Walter P and Hall K. Persistent metabolic adaptation 6 years after the biggest loser competition. *Obesity* 2016; 24: 1612-1619
161. Fox C, Larson M, Leip E, Culleton B, Wilson P and Levy D. Predictor of new onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2005; 291:855-850
162. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H et al.
163. Frémont L, Gozzelino MT, Franchi MP and Linard A. Dietary flavonoids reduced lipid peroxidation in rats fed polyunsaturate or monounsaturated diets. *J. Nutr* 1998; 128(9): 1475-502
164. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres Am Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G on behalf of international federation for the surgery of obesity and metabolic disorders. European chapter (ISCO-EC) and European Association for the study of obesity (EASO) Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2014; 24(1): 42-55.
165. Fritsche K. The Science of fatty acids and inflammation. *Adv Nutr* 2015; 6: 293s-301s

166. Fronczyk A, Moleda P, Safranow K, Piechota W and Majkowska L. Inflammation 2014;37(2): 349-357.
167. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, *et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307(5708): 426 – 430.
168. Fulton S. Appetite and reward. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010; 31: 85-103.
169. Furukawa S, Fujit T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M and Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical Investigation* 2004; 114(12): 1752-1761
170. Gajos G, Zalewsky J, Rostoff P, Nessler J, Piwowasrka W and Undas A. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids in top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Jul;31(7):1696-702.
171. Gallant AE, Lundgren J and Drapeau. The night-eating syndrome and obesity. *Obesity Reviews* 2012; 13(6): 528-36.
172. **Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhost FM. Combination contraceptives: effects on weight. The Cochrane Database Systematic Review 2011; 9: CD003987.**
173. Gammelmark A, Madsen T, Varming K, Lundbye- Christensen S and Schmidt E. Low-dose fish oil supplementation increases serum adiponectin without affecting inflammatory markers in overweight subjects. *Nutrition Research* 2012; 32: 15-23.
174. Garvey T, Mechanik JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K *et al.* American association of clinical endocrinologist and American college of endocrinology. Comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine practice* 2016; 22 (Suppl 3): 1-203
175. **Gao HL, Gao HX, Sun FM and Zhang L. Effects of walking on body composition in perimenopausal and postmenopausal women:**



- a systematic review and meta-analysis. Menopause. 2016 Aug; 23(8):928-3**
176. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: and update on leptin in Energy balance. The Journal of Clinical investigation 2011; 121(6): 2087-2093
  177. Geleijnse J, Giltay E, Grobbee D, Donders A and Kok F. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. Journal of Hypertension 2002; 20: 1493-1499
  178. Ghalandari H, Hosseini-Esfahani F and Mirmiran P. The Association of polymorphisms in leptin/leptin receptor genes and Ghrelin/ghrelin receptor genes with overweight/Obesity and the related metabolic disturbances: A review. Int J Endocrinol Metab. 2015;13(3): e19073.
  179. Girardet C and Butler A. Neural melanocortin receptors in Obesity and related metabolic disorders. Biochim Biophys Acta 2014; 1842(3): 482-494.
  180. **Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M and Brug J. A systematic review of environmental factors and obesigenic dietary intake among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments? Obesity Reviews 2011; 12: e95-e106.**
  181. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129:e28-e292.
  182. Goday A, Barneto I, García-Almeida JM, Blasco A, Lecube A, Grávalos C, Martínez- Icaya P, de las Peñas R, Monereo S, Vazquez L, Palacio JE and Pérez-Segura P. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish society for the study of the obesity and the Spanish society of medical oncology. Clin Transl oncol 2015; 17 (10): 763-771
  183. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P et al, American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(25 Pt B): 2935-59
184. **Golabek T, Bukowczan J, Chlosta P, Powroznik J, Dobruch J and Borówka A. Obesity and prostate cancer incidence and mortality: a systematic review of prospective cohort studies. Urol Int 2014; 92: 7-14**
  185. **Golabek T, Bukowczan J, Szopinski, Chlosta P, Lipczynski, Dobruch J and Borówka A. Obesity and renal cancer incidence and mortality: a systematic review of prospective cohort studies. Annals of agricultural and environmental medicine 2016; 23(1): 37-43.**
  186. Gómez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E, Albers U, Aznar S, Villa G, Espino L, Gusi N, González-Gross M, Casajus JA, Ara I, EXERNET Study Group: Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. Obes Rev 2011; 12(8): 583–592.
  187. Gómez-Candela C, Bermejo L and Loria V. Importance of balanced omega6/omega3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. Nutr Hosp 2011; 26(2): 323-329.
  188. Gong WJ, Zheng W, Xiao L, Tan LM, Song J, Li XP, Xiao D, Cui JJ, Li X, Zhou HH, Yin JY and Liu ZQ. Oncotarget. 2016; 7(36): 57694-57704.
  189. González-Acevedo O, Hernandez Sierra JF, Salazar-Martínez A, Mandeville P, Valadez-Castillo FJ, Cruz-Mendoza E and Algara-Suárez. Efecto de la suplementación con omega 3 sobre IMC, ICC y composición corporal en mujeres obesas. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2013; 63(3): 224-31.
  190. González-Gros M and Meléndez A. Sedentarism, active lifestyle and sport: impact on health and Obesity prevention. Nutr Hosp 2013; 28(Supl.5): 89-98.
  191. Goldenberg R, Punthakee Z. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of diabetes 2013; 37(1): s8-s11

192. Golub N, Geba D, Mousa SA, Williams G and Block RC. Greasing the wheels of managing overweight and obesity with omega-3 fatty acids. *Med Hypotheses* 2011; 77(6): 1114-1120.
193. Gray B, Steyn F and Vitetta L. Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management. *European Journal Of Clinical Nutrition* 2013; 67: 1234-1242
194. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E, COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 595.
195. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanism in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 415-45.
196. Greiner T and Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2011; 22(4): 117-123
197. **Grieve E, Fenwick E, Yang HC and Lean M. The disproportionate economic burden associated with severe and complicated obesity: a systematic review. *Obesity reviews* 2013; 14: 883-894.**
198. Griffin M, Sanders T, Davies I, Morgan L, Millward J, Fiona L, Slaughter S, Cooper J, Miller G and Griffin BA. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70y; The Optilip study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1290-8
199. Griffin B. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated Fatty acids to cardiovascular disease Risk? Evidence from the OPTILIP study. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19:57-62.
200. Grill HJ. Leptin and the systems neuroscience of meal size control. *Front Neuroendocrinol* 2010; 3(1): 61-78.

201. **Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F and Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE 2014; 9(5): e96905**
202. Grujic D, Susulic VM, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE and Lowell BB. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997; 272(28): 17686-93
203. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735-2752.
204. Guallar-Castillón P, Pérez R, López E, León Muñoz L, Aguilera T, Graciani A, Gutiérrez-Fisac J, Banegas J y Rodríguez-Artalejo F. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardio* 2014; 67(5): 367-373.
205. Gueorguiev M, Lecoœur C, Meyre D, Benzinou M, Mein C, Hinney A, Vatin V et al. Association studies in Ghrelin and Ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity* 2009; 17: 745-754.
206. Gulseth HL, Gjølstad IM, Tierney BC, Shaw DI, Helal O, Hees AM, Delgado J, Leszczynska-Golabek I, Karlstrom B, Lovegrove J, Defoort C, Blaak EE, López-Miranda J, Dembinska-Kiec A, Risérus U, Roche HM, Birkeland KI and Br Drevon CA. Dietary fat and blood pressure modifications in subjects with the metabolic syndrome in the dietary intervention LIPGENE study. *J Nutr.*2010; 104, 160 – 163
207. Gunes O, Tascilar E, Sertoglu E, Tas A, Serdar M, Kaya G, Kayadibi H and Ozcan O. *Chemistry and physics of lipids* 2014;184:69-75
208. **Guo Y, Yue XJ, Li H, Song Z, Yan H, Zhang P, Gui Y, Chang L and Li T. Overweight and obesity in young adults and the risk of stroke: a meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis.2016; 25(12): 2995-3004**

209. Gustafson B, Gogg S, Hedjazifar S, Jenndahl L, Hammarstedt and Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in Hypertrophic obesity in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297:e1003.
210. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F: Prevalence of general and central obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012, 13(4):388–392.
211. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of food intake, energy balance and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *Endocrinol Metab* 2012; 97: 745-755.
212. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakmann JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 989-94.
213. Hall KD, Sacks G; Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL and Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378 (9793): 826-37.
214. Hall KD and Guo J. Obesity energetics: Body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology* 2017, in press
215. Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health and Nation Health* 1964; 54: 11-23.
216. Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Larsen TM, van Baak MA, Lindroos A, Papadaki A, Pfeiffer AF, Martínez JA, Kunesova M, Holst C, Saris W and Astrup A on behalf of DIOGenes. *Clinical Obesity* 2011;1 (2-3): 62-68
217. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, Haggard ME, Adam DJD, Davies H. Role of linoleic acid in infant nutrition. Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics* 1963; 31: 171-192.
218. Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A, Bonna KH. Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res* 2000;98:123 – 32.

219. The HAPO study cooperative research group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. The New England Journal of medicine 2008; 358 (19): 1991-2002
220. **Harder T, Bergman R, Kallischnigg, Plageman A. duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis. American Journal of Epidemiology 2005; 163: 397-403.**
221. **Hariri M, Ghiasvand R, Shiranian A, Askari G, Iraj B and Salehi- Abargoueis A. Does omag-3 fatty acids supplementation affect circulating leptin levels? A systematic review and meta-analysis in randomized controlled clinical trials. Clinical Endocrinology 2015; 82: 221-228.**
222. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65:1645S–1654S
223. Harris W, Von Schacky C. The Omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? Preventive Medicine 2004; 39: 212-220.
224. Harrison RA, Sagara M, Rajpura A, et al. (2004) Can foods with added soya-protein or fish-oil reduce risk factors for coronary disease? A factorial randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis 14, 344 – 35
225. **Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR and Neil HA. Meta- analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50, 250 – 258.**
226. Hastuti P, Zukhrufia I, Padwaswari M, Nuraini A and Sadewa AH. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2016; 17:271-276.
227. **Hazar N, Seddigh L, Rampisheh Z and Nojomi M. Populatio attributable fraction of modifiable risk factor for Alzheimer disease: a systematic review of systematic reviews. Iranian Journal of Neurology 2016; 15(3): 164-172**
228. **He XX, Wu X-L, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ and Huang M. effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-**

**alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE 2016; 11(10): e0162368.**

229. He K, Rimm E, Merchant A, Rosner B, Stampfer M, Willett W and Ascherio A. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002; 288, 3130-3136.
230. Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(Suppl): 280S-3S.
231. Heck A, Yanovski J and Calis K. Orlistat, new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20(3): 270-279.
232. Heitmann B, Westerterp K, Loos R, Sørensen T, O'Dea K, McLean P, Jensen T, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson S, Reed D and Westerterp-Plantenga M. Obesity lessons from evolution and the environment. *Obesity reviews* 2012; 13: 910-922
233. Henengham HM, Huang H, Kashyap S, Gornik HL, McCullough A, Schauer P, brethauer SA, Kirwan JP and Kasumov T. Reduced cardiovascular risk after bariatric surgery is linked to plasma ceramides, apolipoprotein- B100 and the Apo B100/Apo A1 ratio. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(1): 100-107
234. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RS, Kushner R, Hunt T et al. recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282: 1568- 1575.
235. Heymsfield SB, HarpJB, Reitman ML, Beetsch JW, Schoeller D, Erondur N and Pietrobelli A. Why do obese patients not lose more weight when treated with low calorie diets? A mechanistic perspective. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85:346-54.
236. Heymsfield S and Wadden T. Mechanism, pathophysiology and management of obesity. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376:254-66.
237. Hill AM, Buckley JD, Murphy KJ and Howe P. Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85, 1267 – 1274.
238. Hinney A, Schmidt A, Nottebohm K, et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including nonsense and a frame shift

- mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1483-6.
239. Hinney A, Vogel C and Hebebrand J. From monogenic to polygenic Obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 2010; 19:297-310.
  240. Hodson Leanne, Murray S and Fielding B. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Progress in Lipid Research* 2008; 47: 348-380.
  241. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C et al. Effects of naltrexone sustained release/ Bupropion sustained release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022-29.
  242. Holst A, Jensen G and Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism. Results from the Copenhagen city Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 1896-1903.
  243. Hon GM, Hassan MS, Van Rensburg SJ, Abel S, Van Jaarsveld P, Erasmus RT, Matsha T. Red Blood Cell Membrane Fluidity in the Etiology of Multiple Sclerosis. *Journal of Membrane Biology*. 2009; 232(1-3): 25-34.
  244. Hong S, Dimitrov S, Pruitt C, Shaikh F and Beg N. Benefit of physical fitness against inflammation in obesity: role of beta adrenergic receptors. *Brain Behav Immun* 2014; 39:113-120.
  245. Host B and Schwartz T. Ghrelin receptor mutations- too little height and too much hunger. *The Journal of clinical investigation* 2006; 116(3): 637-641.
  246. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259:87–91.
  247. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–28
  248. **Hu S, Liu Q, Huang X and Tan H. Serum level and polymorphism of retinol-binding protein-4 and risk for gestational**



- diabetes mellitus: a meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16: 52.**
249. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira RE, Scheimann A, Skelton J, Suskind D, Tsai P, Uko V, Warolin JP, Xanthakos SA; NASPGHAN Obesity Task Force. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jan; 56(1): 99-109
  250. Huerta A, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, Martínez JA, Moreno Aliaga MJ. Effects of alfa-lipoic acid and Eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity* 2015; 23: 313-321.
  251. Hunt S, Hasstedt S, Xin Y, Dalley B, Milash B, Yakobson E, Gress R, Davison L and Adams T. Polymorphism in the NPY2R gene show significant association with MBI that are additive to FTO, MC4R and NPFFR2 Gene effects. *Obesity* 2011; 19: 2241-2247.
  252. Huxley RR, López FL, Folsom R, Agarwal SK, Loehr L, Soliman E, Maclehose R, Konety S and Alonso A. Absolute and attributable risk of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors. The ARIC study. *Circulation* 2011; 123:1501-1508
  253. International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002:1–315.
  254. Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després JP et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26:480-484.
  255. **Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: a meta-analysis. Pediatrics International 2010; 52:94-99.**
  256. **Ismail I, Keating SE, Baker MK and Jhonson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. Obesity reviews 2012; 13: 68-91.**
  257. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH and Willett WC. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001, 285, 304-312.
  258. **Itani O, Jike M, Watanabe N and Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis**

**and meta-regression. Sleep Med 2016;s1389-9457 (16): 30138-1 (Epub ahead of print)**

259. Itariu B, Zeyda M, Hochbrugger E, Neuhofer A, Prager G, Schindler K et al. Long-chain n 3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1137–1149.
260. Jääskeläinen A1, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin MR, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Oct; 23(10):1002-9
261. Jabbar R and Saldeen T. A new predictor of risk for sudden cardiac death. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2006;111(2): 169-178
262. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, Thun MJ et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1293-1301.
263. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Due KM, Slimani N, Cháles V, May AM, Sorensen TI et al. Plasma Phospholipid long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and body weight change. *Obes Fact* 2011;4(4): 312-8.
264. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-84.
265. Jebb SA, Marinos E. Techniques for the measurement of body composition: a practical guide. *International journal of obesity* 1993; 17:611-621.
266. Jellema A, Plat J and Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentration of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fast and postprandial state. *European Journal of clinical Investigation* 2004; 34: 766-773.
267. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: s57-s63.
268. Jensen MD et al from expert panel members, Jordan HS et al from methodology members, Anderson JL et al from ACC/AHA task force

- members and Smith SC et al from subcommittee on prevention guidelines. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102-S138.
269. <sup>2</sup>Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, Apovian CM et al. **Guidelines 2013 for managing overweight and obesity in adults. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and The Obesity Society. Published by The Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013 Obesity 2014; 22(S2): S1-410.**
270. Jhonson G and Fritsche K. **Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: A systematic review of randomized controlled trials. J Acad Nutr Diet 2012; 112: 1029-1041.**
271. Jhonston B, kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk R, Ball G, Busse J, Thorlund K, Guyatt G, Jansen J and Mills E. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults. *JAMA* 2014; 312(9): 923-933.
272. Jua J, Bai J, liu Y, Yin J, Yang P, Yu S, Ye J, Wang D and Yuang G. **Association between retinol binding Protein 4 and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Endocr J. 2014; 61(10): 995-1002**
273. Jones KL. Role of obesity in complicating and confusing the diagnosis and treatment of diabetes in children. *Pediatrics*. 2008 Feb; 121(2): 361-8
274. Kabir M, Skurnik G, Naour N, et al. (2007) Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 86, 1670–1679.
275. Kahn R, Buse J, Ferrannini E and Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.

276. Kaplan RJ and Greenwood CE. Influence of dietary carbohydrates and glycaemic response on subjective appetite and food intake in healthy elderly persons. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2002; 53, 305–316.
277. Karagozian R, Bhardwaj G, Wakefield DB and Baffy G. Obesity paradox in advanced liver disease: obesity is associated with lower mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver international* 2016; 36: 1450-1456
278. Karvonen MK1, Valkonen VP, Lakka TA, Salonen R, Koulou M, Pesonen U, Tuomainen TP, Kauhanen J, Nyyssönen K, Lakka HM, Uusitupa MI, Salonen JT. Leucine7 to proline7 polymorphism in the preproenkephalin Y is associated with the progression of carotid atherosclerosis, blood pressure and serum lipids in Finnish men. *Atherosclerosis*. 2001; 159(1): 145-51.
279. Kasim SE, Stern B, Khilnani S, McLin P, Baciorowski S and Jen KI. Effects of Omega-3 oils on lipid metabolism, glycemic control and blood pressure in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(1): 1-5
280. Katan M, Deslypere JP, van Birgelen A, Penders M and Zegwaard. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J. Lipid res*. 1997. 38: 2012-2022.
281. Keaver L, Webber L, Dee A, Shiely F, Marsh T, Balanda K and Perry I. Application of the UK foresight obesity model in Ireland: The health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. *PLOS ONE* 2013; 8(11): e79837
282. Keen-Rhinehart E, Ondek K and Schneider JE. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behaviour. *Frontiers in Neuroscience* 2013; 7: 1-11
283. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson MG, Kannel W and Vasan R. Obesity and the risk of heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347 (5): 305-313

284. Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S and Pishva H. The association of MC4R rs 17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene* 2015; 563(2): 125-9.
285. **Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M and Sighs S. Association of pharmacological treatment for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315(22): 2424-34**
286. Killick R, Banks S and Liu P. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *Journal Of Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 3876-3890.
287. **Kilpeläinen T, Qi L, Brage S, Sharp S, Sonestedt E, Demerath E, Ahmad T, Mora S et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19268 children. *PLOS ONE* 2011; 8 (11): e1001116**
288. Kim YS, Xun P, Iribarren C, Van Horn L, Steffen L, Daviglus M, Siscivick D, Liu K and He K. Intake of fish and long-chain omega-e polyunsaturated fatty acids and incidence on metabolic syndrome among american young adults: A 25 year follow-up study. *Eur J Nutr* 2016; 55: 1707-1716.
289. Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential Hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320 (16): 1037-1043.
290. Knapp HR, Reilly IA, Alessandrini P and FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1986; 314(15): 937.
291. Klein S, Burke L, Bray G, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer, Hong Y and Eckel R. Clinical Implications of Obesity With Specific Focus on Cardiovascular Disease: A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology. *Circulation*. 2004; 110:2952-2967
292. Kleinveld HA, Naber AHJ, Stalenhoef AFH, Demacker PNM. Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human

- low-density lipoprotein depend on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content: studies in vitamin E deficient subjects. *Free Radic Biol Med* 1993;15:273-80
293. Klok M. D, Jakobsdottir S and Drent M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: review. *Obesity reviews* 2007; 8: 21-34.
294. Klovaite J, Benn M and Nordestgaard. Obesity as a casual risk factor for deep venous thrombosis: A Mendelian randomization study. *J Intern Med* 2015; 277(5): 573-84.
295. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM and Diabetes Prevention Program Research Group. *NEJM* 2002; 346 (6): 393-403
296. Knuth ND, Johannsen D, Tamboli R, Marks-Shulman P, Huizenga R, Chen KY, Abumrad N, Ravussin E and Hall K. Metabolic adaptation following massive weight loss in related to the degree of energy imbalance and changes in circulating leptin. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(12): 2563-2569.
297. Koh K, Quon M, Shin K, Lim S, Lee Y, Sakuma I et al. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2012; 220: 537–544.
298. Köhler A, Bittner D, Löw A and Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *British Journal of nutrition* 2010;104:729-736.
299. Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S et al. Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 628–637.
300. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk Jt et al. Waist circumference and mortality. *American Journal of epidemiology* 2008; 167: 1465-1475.
301. Kostrominova KY. Role of myokines in the maintenance of whole-body metabolic homeostasis. *Minerva Endocrinol* 2016; 41(4): 403-20
302. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165:703–711.

303. **Kramer CK, Zinman B and Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159(11): 758-69.**
304. Kratz M, Swarbrock MM, Callahan HS, Matthys C, Havel P and Weigle D. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular weight adiponectin concentration in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 347-353
305. Krebs JD, Browning LM, McLean NK, et al. (2006) Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. *Int J Obes (Lond)* 30, 1535–1544
306. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat. Genet.* 1998; 19: 155–157.
307. Kunesová M, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, Stanková B, Skrha J, et al. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short- term weight-reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol Res* 2006; 55: 63-72
308. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Baker SB, Johnson MD, Lee EW et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007; 13(7): 803.
309. Kvamme JM, Holme J, Wilsgaard T, Florholmen J, Midthjell K, Jacobsen BK. Body mass index and mortality in elderly men and women: the Tromso and Hunt studies. *J Epidemiol Community Health.* 2012; 66:611-17.
310. Kyle U, Bosaeus I, de Lorenzo A, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith K, Melchior JC, Prilich M, Scharfetter H, Schols A and Pichard C. Bioelectrical impedance analysis- part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1430-1453.

311. Labayen I, Ortega F, Ruiz J, Lasa A, Simón E and Margareto J. Role of baseline leptin and ghrelin level on body weight and fat mass changes after an energy restricted diet intervention in obese women: effects on energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: e996-e1000.
312. **Ladhani , Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May [Epub ahead of print]**
313. Laforgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers RT, Hill Am. Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. *Obesity* 2009; 17(49): 821-6.
314. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J and Caron M. Chronic interleukin 6 treatment increased IL-6 secretion and induce insulin resistance in adipocyte: a prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 311(2):372-9.
315. Landsberg L, Aronne L, Beilin L, Burke V, Igel L, Lloyd-Jones D and Sowers J. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk and treatment. A position paper of the obesity society and the American society of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15(1): 14-33
316. Lang JE, Mougey E, Allayee H, Blake KV, Lockey R, Gong Y, Hossain J et al. Nutrigenetic response to Omega-3 fatty acids in obese asthmatic (NOOA): rationale and methods. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(2): 326-355.
317. **LeBlanc E, O'Connor E, Whitlock P, Patnode C and Kapka T. Effectiveness of primary care relevant treatments for obesity in adults: A systematic evidence review for the U.S preventive services task force. *Annals of internal medicine* 2011; 155: 434-447.**
318. Lecoultré V, Ravussin E and Redman L. The fall in leptin concentration is a major determinant of the metabolic adaptation induced by caloric restriction independently of the changes in leptin circadian rhythms. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; e 1512-e1516



319. Lee B, Koo J, Yun Jun J, Gavrilova O, Lee Y, Seo AY, Taylor-Douglas DC, Adler-Wailes DC, Chen F, Gardner R, Koutzoumis D, Sherafat Kazemzadeh R, Roberson RB, Yanovski JA. A mouse model for a partially inactive obesity-associated human MC3R variant. *Nat Commun* 2016; 28(7): 10522.
320. Lee R and Kean W. Obesity and Knee osteoarthritis. *Inflammopharmacol* 2012; 20: 53-58.
321. **Leslie WS, Hankey CR and Lean MEJ. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. QJM. 2007; 100(7): 395-404.**
322. Leslie M, Cohen D, Liddle D, Robinson L and Ma D. A review of the effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14: 53-71
323. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutr Rev.* 2004; 62:S82–S9
324. Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson RN, Shapses SA and Kral JG. Physiological models of body composition and human obesity. *Nutrition and Metabolism* 2007; 4:19.
325. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S and Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
326. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD and Campbell WW. Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 421–429.
327. **Li K, Huang T, Zheng J, Wu K and Li D. Effect of marine derived fatty acids on C-reactive protein, Interleukin 6 and Tumor Necrosis factor alfa: A meta-analysis. PLOS ONE 2014; 9(2): e88103.**
328. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Influence of lipoprotein lipase gene Ser447Stop and b1-adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphisms and their interaction on obesity from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of obesity* 2006; 30:1183-1188.

329. Li F, Li Y, Duan Y, Hu Ch, Tang Y and Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. Cytokine and Growth factor reviews 2016 (article in press)
330. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch H, Franklin B, Kris-Etherton P et al. Diet and Lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006; 114: 82-96.
331. Linné Y, Dahlman I and Hoffstedt J. B1-Adrenoreceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight. International Journal of obesity 2005; 29:458-462.
332. **Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, Qi SF, Du P, Liu DW and Tian QB. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. Japanese Journal of clinical oncology 2015; 45(12): 1107-1115.**
333. **Livingstone K, Celis-Morales C, Papandonatos G, Erar B, Florez J, Jablonski K, Razquin C et al. FTO genotype and weight loss: a systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data for eight randomised controlled trials. BMJ 2016; 354:i4707.**
334. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. Pediatrics review 2012; 36:1-11.
335. Lobstein T, Rigby N, Leach R. International Obesity Task Force. EU platform diet, physical activity, and health. International Obesity Task Force EU Platform Briefing Paper. Brussels 2005. Copyright © 2005 European Association for the Study of Obesity.
336. Locke A, Kahali B, Berndt S, Justice A, Pers T, Day F et al. Genetics studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature, 2015; 518: 197-507.
337. Loos R. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. Best practice & research in clinical endocrinology & metabolism 2012; 26:211-226.

338. Lopez-Bermejo A, Chico-Juli a B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Casamitjana R, Ricart W, Fernandez-Real JM. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55:2871–5
339. **López-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal Of Nutrition* 2012; 107: s185-s194.**
340. Lorente-Cebrian S, Costa A, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA and Moreno-Aliaga M. Role of Omega 3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *J Physiol Biochem* 2013;69: 633-651
341. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care* 2003; 30(2): 317-25.
342. Lowell, B.B., Shulman, G.I., 2005. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 307, 384–387
343. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G and Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) (274 collaborators). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet*. 2014; 383 (9921): 970-83
344. Lu Y, Hajifathalian K, Rimm E, Ezzati M and Danaei G. Mediators of the effect of body mass index on coronary heart disease. Decomposing direct and indirect effects. *Epidemiology* 2015; 26: 153-162.
345. Ludwig DS, Currie J. the relationship between pregnancy weight gain and birth weight: a within family comparison. *Lancet* 2010; 376(9745): 984-990.
346. Lussier-Cacan S, Dubreuil-Quidoz S, Roederer G, Leboeuf N, Boulet L, De Langavant GC, et al. Influence of probucol on enhanced LDL oxidation after fish oil treatment of hypertriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1790-7.
347. Lv D, Zhang DD, Wang H, Zhang Y, Liang L, Fu JF et al. Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated

- with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. *Gene* 2015; 560(2): 149-55.
348. **Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y and Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit* 2015; 21:283-291.**
  349. **Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y and Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLOS ONE* 2013;8(1): e53916**
  350. Mackay I, Ford I, Thies F, Fielding S; Bachoo P and Brittenden J. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on markers of platelet and endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2012; 221: 514-520.
  351. **Mackenbach J, Rutter H, Compernelle S, Glonti K, Oppert JM, Charreire H et al. Obesogenic environments: a systematic review of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOTLIGHT project. *BMC public health* 2014; 14:233.**
  352. MacLean P, Bergouignan A, Cornier MA and Jackman M. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301: r581-r600.
  353. Maffei S, De Felice X, Cannarile P, Leoncini S Pecorelli A, Montomoli B, Lunghetti S et al. Effects of  $\omega$ -3 PUFAs supplementation on myocardial function and oxidative stress markers in typical Rett syndrome. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:983178
  354. **Majumder K, Gupta A, Arora N, Singh P and Singh S. Premorbid obesity and mortality in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2016; 14: 355-368**
  355. **Malik V, Pan A, Willet W and Hu F. Sugar sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1074-1102**
  356. **Mancini JG, Filion K, Atallah R and Eisenberg. Systematic review of the Mediterranean diet for long-term weight loss. *The American Journal of Medicine* 2016; 129:407-415.**

357. Manco M, Putignani L and Botazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocrine reviews* 2010; 31: 817-844.
358. Manna P and Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risk: causes and therapeutic strategies. *Metabolic Syndrome and related disorders* 2015; 13(10): 423-444.
359. **Mannan M, Doi SA, Mamun AA. Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: a bias-adjusted meta-analysis. *Nutrition reviews* 2013; 71 (6): 343-52.**
360. **Mannan M, Mamun A, Doi S and Clavarino A. Is there a bidirectional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry* 2016; 21: 51-66.**
361. Mansara p, Letkar M, desphande R, Chaudhary A, Shinde K and Kaul-Ghanekar R. Improved antioxidant status by omega-3 acids supplementation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2015; 9: 148-54
362. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB and Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4542.
363. Mantzoros C. S, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno T. A, Kim S. Y, Hamnvik OP. R and Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301: E567-E584.
364. Marchesini G, Moscatiello S, Domizio S and Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: s74-s80
365. **Marchi J, Berh M, Denker A, Olander Ek and Begley C. Risk associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity reviews* 2015; 16: 621-638.**

366. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptina: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity* 2002; 26:1407-1433.
367. **Marie Ng, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2014; 384:776-81.**
368. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE, Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators: Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 109:714 –721, 2004
369. **Martínez-Victoria E and Yago MD. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight. *British journal of nutrition* 2012; 107: s107-s116**
370. Martínez Alvarez JR, Gómez Candela C and Villarino Marin AL. Obesidad y alimentos funcionales: ¿son eficaces los nuevos ingredientes y productos? *Rev Med Univ Navarra* 2006; 4: 31-38
371. Martínez González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E for the PREDIMED INVESTIGARORS. Benefits of the Mediterranean diet: insights for the predimed study. *Progress in cardiovascular diseases* 2015; 58: 50-60.
372. Martínez JA, Milafro FI, Claycombe KJ and Schaliske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss and diabetes. *Adv Nutr.* 2014 Jan 1; 5(1): 71-81.
373. Martins JG, Bentsen H and Puri B. Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2012 Dec;17(12):1144-9
374. Masson S, Latini R, Tacconi M and Bernasconi R. Incorporation and washout of n-3 polyunsaturated Fatty acids after diet supplementation in Clinical studies. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007; 8 (Suppl.1): s4-s10.

375. Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci*. 2004;49:9–16.
376. Matthie JR. Bioimpedance measurements of human composition: critical analysis and Outlook. *Exp Rev Med Devices* 2008; 5(2): 239-261
377. Mazzali G, Di Francesco V, Zoico E, Fantin, Zamboni G, Benati C et al. Interrelation between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines and insulin resistance: effect on moderate weight loss in older women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:1193-9.
378. McClain CJ, Barve S and Deaciuc I. Good fat/bad fat. *Hepatology* 2007; 45(6): 1343-6
379. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Tofler GH and Ward CM. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrin and thrombin generation in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(3): 315-22
380. McGavock Jm, Victor RG, Unger RH; Szczepaniak LS, American College of Physicians and the American Physiological Society. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*. 2006 Apr 4;144(7):517-24
381. McGill HC Jr1, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002 Jun 11; 105(23): 2712-8.
382. Medina-Remón A, Kirwan R, Lamuela-Raventós R and Estruch R. Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, asthma and mental health problems. *Critical Reviews in food science and nutrition* 2016. DOI: 10.1080/10408398.2016.1158690
- 383. Mehta A, Marso SP and Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity Science and Practice* 2017; 3: (1): 3-14**
384. Meier Ursula, Gressner A. M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of

- leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clinical Chemistry* 2005; 50(9): 1511-1525
385. Micallef M, Munro I, Phang M and Garg M. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. *British Journal Of Nutrition* 2009; 102: 1370-74.
  386. Micklesfield LK, Goedecke JH, Puyanitya M, Wilson KE and Kelly TL. Dual energy X ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity* 2012; 20:1109-1114.
  387. **Miles E and Calder P. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Medical Nutrition* 2012; 107: s171-s184.**
  388. **Miller P, Van Elswyk M and Alexander D. Long-chain Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Hypertension* 2014; 27(7): 885- 896.**
  389. Miller J, Aronis K, Chrispin J, Patil K, Marine JE, Martin S, Blaha M, Blumenthal RS and Clakins H. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *Journal of the American college of cardiology* 2015;66 (25): 2899-2906
  390. Miller PE, Elswyk M and Alexander D. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Hypertension* 2014; 27(7): 885- 896.
  391. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC; Griffin BA and Williams CM. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(8): 1990-7.
  392. **Minihane A, Armah CK, Miles E, Madden J, Clark A, Caslake M, Packard CJ, Kofler BM, Lietz G et al. Consumption of fish oil providing amount of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid that can be obtained from the diet reduces blood pressure in**



**adults with systolic hypertension: A retrospective analysis. J Nutr 2016; 146: 516-23.**

393. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli Me, Tagliaferri M, Calò G et al. leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *International Journal of obesity* 2000; 24:1139-1144.
394. Miranda R, Vetter S, Genro J, Campagnolo P, Mattevi V, Vitolo M and Almeida S. SLC6A14 and 5-HTR2C polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children. *Clinical Biochemistry* 2015; 48:1277-1282.
395. Mohammadi E, Rafrat M, Farzadi L, Asghari-Jafarabadi M and Sabour S. Effects of omega 3 fatty acids supplementation on serum adiponectine and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21 (4): 511-518.
396. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead J et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908.
397. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007; 583.2: 437-443.
398. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants and human health: evaluating the risk and the benefits. *JAMA* 2006; 296 (6): 590.
399. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med*. 2007; 8 (Suppl. 1) S23 – S26
400. Mozaffarian D, Hao T, Rimm E, Willet W and Hu F. Changes in diet and lifestyle and Long-term weight gain in women and men. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364(25): 2392-2404.
401. <sup>2</sup>Mozaffarian D and Wu J. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Journal of the American college of cardiology* 2011; 58(20): 2047-2067.
402. Mozaffarian D, Freeman M and Libman H. Fish oil and marine omega-3 fatty acids. *UpToDate* 2016.
403. Müller-Riemenschneider F1, Reinhold T, Berghöfer A, Willich SN. Health-economic burden of obesity in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2008; 23(8): 499-509

404. Muñoz A, Vázquez C. Epidemiología de la Obesidad, en Manual Teórico-práctico de la Obesidad. Editorial Díaz de Santos 2011.
405. Munro I, Garg ML. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. Obesity Research and clinical practice 2013; 7: e173-e181.
406. Münzberg H, Qualls-Creekmore E, Berthoud HR, Morrison CD and Yu S. Neural control of energy expenditure. Handb Exp Pharmacol 2016; 233:173-194.
407. Murakami K and Livingstone MB. Associations between meal and snack frequency and overweight and abdominal obesity in US children and adolescents from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2012. Br J Nutr. 2016 May 28; 115(10): 1819-29
408. Murata M, Kaji H, Takahashi Y, Iida K, Mizuno I, Okimura Y et al. Stimulation by eicosapentaenoic acids of leptin mRNA expression and its secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2000; 270: 343–348.
409. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes and gut microbiota. Diabetes Care 2010; 33(10): 2277-2284
410. Must A, Phillips SM, Naumova EN. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from The Harvard Growth Study. J Pediatr. 2012; 160 (5): 743-750. National Institute of Health National Heart, Lung and Blood Institute, North American Association for the study of obesity. NIH publication number 00-4084. October 2000.
411. Naka I, Hikami K, Nakayama K, Moga M, Nishida N, Kimura R et al. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. International Journal of Obesity 2013; 37:1204-1210
412. **Naude C, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P and Volmink. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk, a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 2014; 9 (7): e100652.**
413. Navarro M. Consequences of morbid obesity on the kidney. Where are we going? Clinical Kidney Journal 2016; 9: 782-787.

414. NCEP ATP III. Executive summary of the Third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285(19): 2486.
415. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. The Lancet 2016; 387:1377-96.
416. **Nead KT, LiA, Wehner MR, Neupane B, Gustaffson S, Butterworth A et al. Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331175 individuals. Hum Mol Genet 2015;24(12): 3582-94**
417. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Bremke R, Chapple S, Cohen G et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. Free radical research 2010; 44(10): 1125-1171.
418. **Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, Hauner H and von Kries Rüdger. Gestational weight gain and long term postpartum weight retention: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2011; 94: 1225-31**
419. **Nehring I, Lehmann S, Von Kries R. gestational weight gain in accordance to the IOM/NRC criteria and the risk for childhood overweight: a meta-analysis. Pediatr Obes. 2013;8(3): 218-224.**
420. Nelson S, Marinac C, Patterson R, Nechuta S, Flarr S, Cann B, Kwan M, Poole E, Chen W, Shu X and Pierce J. Impact of very low physical activity, BMI and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2016; 155(3): 551-557.
421. Neovius M, Sundstrom J, Rasmussen F. Combined effects of overweight and smoking in late adolescence on subsequent mortality: nationwide cohort study. Br Med J 2009; 338: b496.
422. **Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 766-81**

423. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, Zalevsky J, Dahiyat BI, Chi NW, Olefsky JM. JNK and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2005
424. Nilsen DW, Almdahl SM, Svensson B, et al. Lipopolysaccharide induced monocyte thromboplastin synthesis and coagulation responses in patients undergoing coronary bypass surgery after preoperative supplementation with n- 3 fatty acids. *Thromb Haemost* 1993; 20, 900-902.
425. Norat T, Aune D, Chan D and Romaguera D. Fruits and vegetables: Updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention. *Cancer Treatment and Research* 2014; 159:35–50.
426. Ochoa MC, Marti A, Azcona C, Chueca M, Oyaszabal M, Pelach R, Patiño A et al. Grupo de Estudio Navarro de Obesidad Infantil GENOI. *International Journal of Obesity* 2004; 28: s37-s41.
427. **Oga E, eseyin O. The Obesity paradox and heart failure: a systematic review of a decade of evidence. *Journal of obesity* 2016; 2016: 9040248**
428. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb; 311(8):806-14.
429. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB and Ludwig DS. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21<sup>st</sup> century. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352 (11): 1138-1145
430. Oppeneer S and Robien K. Bisphenol A exposure and Association with Obesity among adults: a critical review. *Public health nutrition* 2014; 18(10): 1847-1863.
431. Öst A, Lempradl A, Casas E, Weigert M, Tiko T, Deniz M, Pantano L, Boenisch U, Itskov PM, Stoeckius M, Ruf M, Rajewsky N, Reuter G, Iovino N, Ribeiro C, Alenius M, Heyne S, Vavouri T, Pospisilik JA. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. *Cell* 2014;159: 1352-1362.

432. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, sayal A, Isimer A and Ozdemir IC. Clinical Biochemistry 2002; 35: 627-631.
433. Ozonne S. Epigenetic signatures of obesity. The New England Journal Of Medicine 2015; 372 (10): 973-4
434. Owen CG, Whincup PH, Orfei L, Chou QA, Rudnicka AR, Wathern AK, Kaye SJ, Eriksson JG, Osmond C, Cook DG. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. Int J Obes (Lond). 2009 Aug; 33(8): 866-77
435. Palma S, Fernández C, Gómez C. Sobre peso y Obesidad. En Patologías nutricionales en el siglo XXI: Un problema de salud Pública. Universidad Nacional a distancia (UNED) Primera Edición Noviembre 2011.
436. Pardo a, Ruiz M, Jódar e, Garrido J, de Rosendo JM y Usan LA. Desarrollo de un cuestionario para la valoración y cuantificación de los hábitos de vida relacionados con el sobrepeso y la obesidad. Nutr Hosp 2004; 19: 99-109
437. Park HS, Kim Y and Lee C. Single nucleotide variants in the b2-adrenergic and b3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. J Hum Genet 2005; 50: 365-369
- 438. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. Obesity reviews 2012; 13: 985-1000.**
- 439. Parker H, Jhonson N, Burdon C, Cohn J, O'Connor H and George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of hepatology 2012; 56:944-951.**
440. Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martínez JA and Thorsdottir I. A diet rich in long chain Omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. Appetite 2008; 676-680.

441. **Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23 (8): S1-107**
442. Pasquali R, Casimirri LF, Labate AMM, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. Int J Obes 1994; 18:614-621.
443. Patel JV, Lee KW, Tomson J, Dubb K, Hughes EA, Lip GY. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on metabolically active hormones in patients post-myocardial infarction. Int J Cardiol 2007; 115: 42–45.
444. **Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali M and Raina P. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. CAMJ Open 2014; 2(4): e306-17**
445. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000;284:3015–21
446. Pepys, M.B., and G.M. Hirschfield. 2003. C-reactive protein: A critical update. Journal of Clinical Investigation 111: 1805–1812.
447. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Comitato per Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Atherosclerosis 2012, 223:1–68.
448. Pérez-Farinós N, López-Sobaler A, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T and Ortega RM. The ALADINO Study: A National Study of prevalence of overweight and Obesity in Spanish Children in 2011. BioMed Research International 2013: 163687.

449. Pérez Jiménez F, Álvarez-Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R et al. International conference on the healthy effect of virgin oil. *European Journal Of Clinical Investigation* 2005; 35: 421-424.
450. Perona J, González-Jiménez E, Aguilar-Cordero M, Sureda A and Barceló F. Structural and compositional changes in erythrocyte membrane of obese compared to normal weight adolescents. *J Membrane Biol* 2013;246:939-947
451. Petersson H, Risérus U, McMonagle J, Gulseth H, Tierney A, Morange S, Helal O et al. Effects of dietary modification on oxidative stress and inflammatory biomarkers in the lipgene study. *British Journal Of Nutrition* 2010; 104: 1357-1362.
452. Pineda E, Sánchez-Romero L, Brown M, Jaccard A, Webbwe L, Jewell J and Breda J. Achieving the 2025 WHO global health body-mass index targets: a modelling study on progress of the 53 countries in the WHO European region. *The lancet* 2016; 388, Special Issue, s90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32326-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32326-1).
453. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996;128(5 Pt 1):608
454. Piolot A, Blanche D, Boulet L, Fortin LJ, Dubreuil D, Marcoux C, Davignon J and Lussier-Cacan S. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J Lab Clin Med*. 2003 Jan;141(1):41-9.
455. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulza MB, Overvad K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England Journal Of Medicine* 2008; 359: 2105-20
- 456. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M and Irwin ML. Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (12): djv275.**
457. Poirier P, Giles T, Bray GA, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer F and Eckel R. Obesity and cardiovascular disease. *Pathophysiology*,

- evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:968-976.
- 458. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinologica* 2013; 38(1): 103-12**
459. Prado cm, Wells J, Smith S, Stephan B and Siervo M. *Clinical Nutrition* 2012, 31: 583-601.
460. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obesity reviews* 2011; 2: 141-14.
461. Price G, Uauy R, Breeze E, Bullpitt C and Fletcher A. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 449-60.
462. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Molecular Aspects of Medicine* 2012; 33(1): 35-45.
463. Procaccini C, La Rocca C, Carbone F, De Rosa V, Galagani M and Matarese G. Leptin as a mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Developmental and comparative immunology* 2017; 66:120-129.
- 464. Profenno L, Porsteinsson A and Faraone S. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes and related disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 505-512.**
465. Prospective Studies collaboration (PSC). Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096
466. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977; 39: 452–458.
467. Rader D, Davidson M, Caplan R and Pearce J. Lipid and apolipoprotein ratios: Association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 20c-24c
468. Ramel A, Parra D, Martínez JA, Kiely M and Thorsdottir. Effects of seafood consumption and weight loss on fasting leptin and ghrelin



- concentrations in overweight and obese european young adults. *Eur J Nutr* 2009; 48: 107-114.
469. Ramachandran J, Farmer SW, Liles S, Li CH. Comparison of the steroidogenic and melanotropic activities of corticotropin, alpha-melanotropin and analogs with their lipolytic activities in rat and rabbit adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 1976; 428: 347–354.
470. Ramachandrappa S and Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human Obesity. *The Journal of Clinical investigation* 2011; 121: 2080-2086.
471. **Rangel-Huerta O, Aguilera C, Mesa M and Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition* 2012; 102: a159-170.**
472. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity Research* 2006; 14: 529–644.
473. Randeve HS, Tan BK, Weikert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocrine review* 2012; 33: 812-841.
474. Rasmussen KA, Catalano PM, Yaktine. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/ gynaecologist should know. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(6): 521-526.
475. Rasouli N and Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: s64-s73.
476. Ravussin E and Kozak LP. Have we entered the brown adipose tissue renaissance? *Obesity reviews* 2009; 10: 265-268
477. Reas DI, Grilo CM. Timing and sequence of the onset of overweight, dieting, and binge eating in overweight patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2007 Mar;40(2):165-70
478. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-607.
479. Rebollo A, Roglans N, Alegret M and Laguna J. Way back for fructose and liver metabolism: Bench side to molecular insights. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18 (45): 6552-6559.

480. **Reilly JJ, Kelly J. long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. International Journal of Obesity 2011; 35: 891-898.**
481. **Renahan A, Tyson M, Egger M, Heller R and Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prespective observational studies. Lancet 2008; 371: 569-78.**
482. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV, Strong Heart Study: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non-diabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 26:861– 867, 2003
483. **Rey- López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M and Hess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. Obesity reviews 2014; 15: 781-790.**
484. Riccardi G, Capado B and Vaccaro O. Functional foods in the management of obesity and type 2 diabetes. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2005; 8: 630-635.
485. Richard C, Couture P, Desroches S, Lichtenstein A and Lamarche B. Effect of weight loss, independent on change diet composition on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. J Lipid Res 2013; 54: 232-237.
486. Richard C, Couture P, Desroches S, Lichstenten A and Lamarche S. Effect of an isoenergetic traditional Mediterranean Diet on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. Nutrition Journal 2013; 12: 76.
487. Robinson WR, Cheng M, Hoggatt K, Stürmer T and Siega-Riz A. Childbearing is not associated with young women's long-term Obesity risk. Obesity 2012; 22:1126-1132.
488. Rodriguez-Alcala LM, Fontecha J. Hot Topic: Fatty acid and conjugated linoleic acid (cla) isomer composition of commercial cla-

- fortified dairy products: evaluation after processing and storage. *J. Dairy Sci* 2007; 90:2083-2090
489. Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano V, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, Román A et al. Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña. *Endocrinología y nutrición* 2010; 57(5): 203-209
490. Rodríguez- Rodríguez E, López-Plaza B, López Sobaler A. M<sup>a</sup> y Ortega RM. Prevalencia de sobrepeso y Obesidad en adultos españoles. *Nutrición Hospitalaria*, 2011; 26(2): 355-363.
491. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39: 129–135.
- 492. Rong K, Yu K, Han X, Szeto IM, Qin X, Wang J, Ning Y Wang P and Ma D. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2015; 18(12): 2172-82.**
493. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F and Leibel R, Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82: 3647-3654.
494. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel R. Low dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115:3579–3586.
495. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher D and Leibel R. Long-term persistence of adaptative thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 906-12.
496. Rosenbaum M and Leibel R. Role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol* 2014; 223(1): T83-T96.
497. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C and Joven J. Insulin resistance, Inflammation and Obesity: role of monocyte chemoattractant Protein 1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. *Mediators of Inflammation* 2010. Article ID 326580.

498. Sacks FM, Hebert P, Appel LJ, Borhani NO, Applegate WB, Cohen JD, Cutler JA, Kirchner KA, Kuller LH, Roth KJ, et al. The effect of fish oil on blood pressure and high-density lipoprotein-cholesterol levels in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. J Hypertens Suppl. 1994;12(7):S23-31.
499. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B and Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. J Am Coll Cardiol. 1995;25(7):1492.
500. Sacks F, Bray G, Carey V, Smith S, Ryan D, Anton S, McManus K, Champagne C et al. Comparison of weight loss diets with different composition of fat, protein and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360: 859-73.
501. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez- González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean Diet. Diabetes Care 2011; 34: 14-19.
502. **Salehi- Abargouei A, Izadi V and Azadbakht L. The effect of low calorie diet on Adiponectin concentration: A systematic review ad meta-analysis. Horm Metab Res.2015; 47(8): 549-55.**
503. Sam A, Troke R, Tan T and Bewick G. The role of the gut/brain axis in modulating food intake. Neuropsychopharmacology 2012; 63(1):46-56
504. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000;160(22):3415-20.
505. Sanders T. Polyunsaturated Fatty acids in the food chain in Europe. The American Journal of Clinical nutrition 2000; 71(Suppl): 176s-8s.
506. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., and Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 21, 55–89. Doi: 10.1210/er.21.1.55

507. Sarbolouki SH, Djalali M, Dorosty A; Djazayery S, Eshraghian M, Ebadi S and Hashemi S. Effects of EPA and Vitamin E on Serum Enzymatic Antioxidants and Peroxidation Indices in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Iran J Public Health*. 2010; 39(3):82-91
508. Sato N, Ogino Y, Mashiko S and Ando M. Modulation of neuropeptide Y receptors for the treatment of obesity, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2009; 19(10) 1401-1415.
509. **Savva SC, Lamniscos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist to height ratio or BMI. A meta-analysis. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets on Therapy 2013;6: 403-419.**
510. Sayegh A. The role of bombesin and bombesin related peptides in the short-term control of food intake. *Progress in molecular biology and translational science* 2013; 114:344-358
511. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 281-287
512. Scherer PE. From Lipid Storage Compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-1545.
513. Schmidt EB, Nielsen LK, Pedersen JO, Kornerup HJ, Dyerberg J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. Clin Chim Acta. 1990 Jul;189(1):25-32.
514. **Schmitt NM, Nicholson WK and Schmitt J. The association of pregnancy and the development of obesity – results of a systematic review and meta-analysis on the natural history of postpartum weight retention. International Journal of Obesity (2007) 31, 1642–1651**
515. Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gómez S, Fito M, Pérez-Rodrigo C and Serra-Majem. Prevalence of Abdominal Obesity in Spanish Children and Adolescents. Do We Need Waist Circumference Measurements in Pediatric Practice? *PLOS One* 2014; 9(1): e87549.
516. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 2003; 289:1813–9.

517. **Schwinghackl L and Hoffmann. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: A systematic review and meta-analysis. J Acad Nutr Diet 2013; 113: 1640-1661.**
518. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) 2011. Objetivos nutricionales para la población española. Revista Española de Nutrición Comunitaria 2011; 17(4): 178-199.
519. SEEDO. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barcelona) 2000; 115: 587-597
520. SEEDO. Sobrepeso y Obesidad. Editores Diego Belíido Guerrero, Jose Manuel García Almeida, Martín López de la Torre y Miguel Angel Rubio Herrera. Publicado en Madrid 2015
521. Serra A, Granada ML, Romero R et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. Clin Nutr 2006; 25: 400–4 .
522. **Serra-Majem L, Nissensohn M, Overby N and Fekete K. Dietary methods and biomarkers of omega 3 fatty acids: a systematic review. British Journal of Nutrition 2012, 107, S64–S76.**
523. Shah AP, Ichijui AM, Han JK, Traina M, El-Bialy A, Meymandi SK and Wachsner RY. Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol There. 2007; 12, 213 – 219.
524. **Sharma A, Iavie C, Borer J, Vallakati A, Goel S, López-Jiménez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D and Lazar J. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2015; 115: 1428-1434**
525. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N and Snaith A. Glucagon-peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database systematic reviews 2011; 10: CD006423.**

526. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: Nutritional implication for chronic disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006;60:502-507.
527. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern university diabetes in pregnancy center. *Diabetes care* 1998; 21(Suppl 2): B142-149
528. Simpson JA, Macinnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG et al. Predictors of all cause mortality: The Melbourne collaborative Cohort Study. *Obesity* 2007; 15(4): 994-1003.
- 529. Singh JA, Reddy SG and Kundulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr opin Rheumatol* 2011; 23: 192-202.**
530. Singh RK, Kumar P and Mahalingam K. Molecular genetics of human Obesity: A comprehensive review. *C R Biol* 2017 S1631-0691(16) 30189-5.
531. Sivertsen B, Holliday N, Madsen A and Holst B. Functionally biased signalling properties of 7TM receptors- opportunities for drug development for the ghrelin receptor. *British Journal of pharmacology* 2013; 170: 1349-1362
532. Skulas-Ray A, Flock M, Richter C, Harris W, West S and Kris-Etherton P. Red Blood cell docosapentaenoic acid (DPA n-3) in inversely associated with triglycerides and C-reactive protein (CRP) in healthy adults and dose-dependently increases following n-3 fatty acid supplementation. *Nutrients* 2015; 7: 6390-6404.
533. Sorensen NS, Marckmann P, Hoy CE, van Duyvenvoorde W and Princen HM. Effect of fish-oil-enriched margarine on plasma lipids, low-density-lipoprotein particle composition, size, and susceptibility to oxidation. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2):235-41.
534. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc).* 1996; 107:782-7.
535. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad

- y el establecimiento de criterios de intervención terapéutico. *Med Clin Barc* 2000; 115: 587-97
536. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutico. *Med Clin Barc* 2007; 128(5): 184-96.
  537. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Aranceta J, Serra Majem LI, Grupo Colaborativo para la actualización de los Objetivos Nutricionales para la Población Española (2011). Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2011; 17, 178 – 199
  538. Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF and Casini A. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2010; 61 (8): 792-802
  539. Soltani S, Shirani F, Chitsazi M and Salehi-Abargouei. *Obesity reviews* 2015; 17: 442-454
  540. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutiérrez C, Jannaush M, Xizhao L, Josef M and Symons J. 6 year changes in body composition in women at mid-life: ovarian and chronological aging. *JCEM* 2007; 92(3): 895-901.
  541. Sowers MF, Karvonen-Gutiérrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(5): 533-537.
  542. Specchia ML, Venexiano MA, Cadeddu C, Ferriero A, Mancuso A, Iannuale C, Parente P, Capri S and Ricciardi W. *European Journal of public health* 2015; 25(2): 255-262
  543. **Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI and Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016 Jan 1;13(1):25-38**



544. Stampfer M, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE and Willet WC. Risk of gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:652-8
545. Stephens JW, Hurel SJ, Lowe GD, Rumley A and Humphries SE. Association between plasma IL-6, the IL6 -174G>C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(4): 422-8.
546. Strader A and Woods S. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005; 128: 175-191.
547. **Strazzullo P, Délia L, Cairella G, Garabgnati F, Cappuccio F and Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke. Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 41: e418-e426.**
548. Struch R, Ros E, Salas-salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet. *The New England Journal of Medicine* 2012; 368(14): 1279-90.
549. **Sublette ME, Ellis SP, Geant AL and Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec;72(12):1577-84.**
550. Subramanian S and Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(5): 819-25
551. Suviolahti E, Oksanen L, Öhman M, Cantor R, Ridderstrale M, Tuomi T et al. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest* 2003; 112: 1762-1772
552. Suzuki K, Jayasena C and Bloom S. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research* 2012. Article ID 824305.
553. **Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro J and Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management and risk stratification in the West Virginian population. *International Journal of medical Sciences* 2016;13(1):25-38**
554. Stamatakis KA, Punjabi NM 2010 Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 137:95–101

555. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML, American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119(4):628.
556. Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly and Creemers J. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. *Endocrine Reviews* 2016; 37:347-371.
557. Stolzenberg-Solomon RZ, Newton CC, Silverman DT, Pollak M, Nogueira LM, Weinstein SJ, Albanes D, Männistö S and Jacobs EJ. Circulating Leptin and Risk of Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From 3 Cohorts. *Am J Epidemiol*. 2015 Aug 1;182(3):187-97
558. Striegel-Moore RH<sup>1</sup>, Franko DL, Thompson D, Affenito S, May A, Kraemer HC. Exploring the typology of night eating syndrome. *Int J Eat Disord*. 2008; 41(5): 411-8
559. Sumithran P, Prendergast L, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A and Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptation to weight loss. *The New England Journal Of Medicine* 2011; 365: 1597-604.
560. Swinburn B, Egger G and Raza MA. Dissecting obesogenic environments: The development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive medicine* 1999; 29:563-570.
561. Swinburn B, Sacks G, Hall K, McPherson K, Finegood D, Moodie M and Gortmaker S. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* 2011; 378: 804-14.
562. Takkunen M, Agren J, Kuusisto J, Laakso M, Uusitupa M and Schwab U. Dietary fat in relation to erythrocyte Fatty acids composition in men. *Lipids* 2013;48:1093-1102
563. Tamler R. Diabetes, obesity and erectile dysfunction. *Gender medicine* 2009; 6: 4-16

564. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296:659-60
565. Taylor E, Stampfer M and Curhan G. obesity, weight gain and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293 (4): 455- 462
566. Thayer K, Heindel J, Bucher J and Gallo M. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: A national toxicology program workshop review. *Environmental Health perspectives* 2012; 120(6): 779-89.
567. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA* 2010; 304 (18): 2042-47.
- 568. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Vijayvargiya P, Anthanont P and Erikson S. The risk of kidney stones following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure* 2016; 38 (3): 424-430**
569. Thomas MJ, Thornburg T, Manning J, Hooper K, Rudel LL. Fatty acid composition of low-density lipoprotein influences its susceptibility to autoxidation. *Biochemistry* 1994;33:1828-34.
570. Thorsdottir I, Tomasson H, Gunnarsdottir I, et al. Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31, 1560 – 1566.
571. Toledo F and Goodpaster B. The role of weight loss and exercise in correcting skeletal muscle mitochondrial abnormalities in obesity, diabetes and aging. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013; 379: 30-34.
572. Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M and Sjöström L. XENIcal in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.
573. Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, von Kries R; GME Study Group. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2009;4(4):242-8.

574. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C and Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2013; 24:609-617
575. Tur JA, Bibiloni M, Sureda A and Pons A. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: s23-s52.
576. Ukropec J, Reseland JE, Gasperikova D, Demcakova E, Madsen L, Berge RK, Rustan AC, Klimes I, Drevon CA and Sobokova E. The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA with increased beta-oxidation and Leptin expression. *Lipids* 2003; 38(10): 1023-9
577. Uras R, Orrù M, Etzi R, Peppi G, Marotto MF, Piloni M, Zedda P et al. Evidence that in healthy young women, a six cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2mg of chlormadinone acetate reduce fat mass. *Contraception* 2009; 79(2): 117-21.
578. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for and management of obesity in adults. *Ann Intern Med* 2012; 157: 373-378.
579. Valenzuela A y Dagacha R. Capítulo 12: Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y sus derivados activos. En: *Tratado de Nutrición* Angel Gil. Tomo 1. 2ª edición. Panamericana 2010
580. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, Castaño L et al. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(6):442–448.
581. Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 91–97.
582. Van der Aa M. Fazeli Farsani S, Knibbe C, Boer A and Van der Vorst. Population based-studies on the epidemiology of insulin resistance in children. *Journal of diabetes research* 2015; ID 362375.

583. Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS and members of EpiSCOPE. Epigenetics and human obesity. *International Journal of obesity* 2015;39:85-97.
584. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg M, D'Agostino R. Estimated risk for developing obesity in the Framingham heart study. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 143: 473-480.
585. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106:253-62.
586. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanism of obesity-induced oxidant stress in human. *International Journal Of Obesity* 2006; 30: 400-418.
587. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos M-K, et al. Evidence Report/Technology Assessment, Number 168 (AHRQ Publication No. 08-E09). Research Triangle Park, NC: RTI International-- University of North Carolina Evidence-based Practice Centre; 2008.
588. Visioli F, Rise P, Plasmati E, et al. (2000) Very low intakes of n-3 fatty acids incorporated into bovine milk reduce plasma triacylglycerols and increase HDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Pharmacol Res* 41, 571 – 576
589. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen, Suominen H, Alén M and Cheng S. Assessing body composition with DXA and Bioimpedance: Effects of obesity, Physical activity and age. *Obesity* 2008; 16:700-705.
590. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanism and recommendations. *Ann N.Y Acad Sci* 2012;1271:37- 43.
591. Wabitsch M, Funcke J, Schnurbein J, Denzer F, Lahr G, Mazen I et al. Severe early-onset Obesity due to bioinactive leptin caused by a p.N103K mutation in the leptin gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100(9): 3227-3230.
592. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(1): 110-20.

593. Walldius G, Aastveit AH and Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006; 259(3): 259-66.
594. <sup>2</sup>Walldius G and Jungner I. The Apo B/ Apo A-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid lowering therapy –a review of the evidence. *Journal of internal medicine* 2006; 259: 493-519.
595. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, Jordan H and Lau J. N-3 fatty acids from fish oil or fishoil supplements, but not alpha linolenic acid benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:5-17.
596. **Wang PP, He XY, Wang R, Wang Z and Wang YG. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34(5): 1477-84.**
597. Wang S, Soni KG, Semache M, Casavant S, Fortier M, Pan L, Mitchell GA. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Mol Genet Metab*. 2008; 95:117–126.
598. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126–2134.
599. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11–25.
600. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL and Brown M. Health and economic burden of the projected Obesity trends in USA and the UK. *The Lancet* 2011; 378: 815-25.
601. **Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, Cao K and Yin P. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Obesity* 2016; 40: 220-228**
602. <sup>2</sup>Wang Y, Kollis-Hansen K, Ren X, Qui Y and Qu W. Do environmental pollutants increase obesity Risk in humans? *Obesity reviews* 2016; 17: 1179-1197.
603. Wang W and Tao Y. Ghrelin receptor mutations and human

- obesity. Progress in molecular biology and translational science 2016; 140: 131-150
604. **Warholm L, Petersen KR, Ravn P. Combined oral contraceptives' influence on weight, body composition, height, and bone mineral density in girls younger than 18 years: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):245-53.**
605. Washburn L, Nixon P, Russell G, Snively BM, O'Shea TM. Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia. J Pediatr. 2013; 162(5): 912-7.
606. Ways P and Hanahan DJ. Characterization and quantification of red cell lipids in normal men. J. Lipid Res. 1964; 5: 318-28
607. Wellen KE, Hotamisligil GS 2003 Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 112:1785–1788
608. Weijers R. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. Current diabetes reviews 2013;8:390-400
609. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. The New England Journal of Medicine 1997; 337 (13): 869-73.
610. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. Pediatrics 1998; 101(3): E5-11.
611. **Withrow D and Alter D. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. Obesity reivews 2011; 12: 131-141.**
612. WHO-FAO (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916 Geneva: WHO
613. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
614. WHO Technical Report Series 894. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, 2000.

615. WHO, 2012. Depression, From <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>
616. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999; 341(6):427-34
617. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KM and Imperatore G. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. Pediatrics. 2005; 116(5): 1122.
618. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L, Parise H, Kannel W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162: 1867-1872.
619. **Winter J, MacInnis R, Wattanapenpaiboon N and Nowson C. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014; 99: 875-90.**
620. **Wirix A, Kaspers P, Nauta J, Chinapaw M and Kist-van Holthe. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. Obesity reviews 2015; 16:831-842**
621. Eolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh F and Stahl R. Kidney International 1999; 56: 860-872.
622. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS and Purnell JQ. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(4): 1577-86.
623. Wolin K, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. The Oncologist 2010; 15:556-565
624. **Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post- ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626, 603 individuals in 51 studies. J Am Coll Cardiol EP 2015;1:139–52.**
625. Woods SC and D'Alessio D. Central control of body weight and appetite. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:s37-s50
626. World Gastroenterology Organization global guidelines on obesity. J Clin Gastroenterol 2012; 46(7): 555-61.



627. World Health Organization. Press Centre. Obesity and overweight. Brief report N°311. June 2016. Online.
628. **Wu J, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs M, Ajaz O, Djousse L, Hu F and Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition 2012; 107: s214-s227**
629. **Wu Y, Zhai L and Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. Sleep Medicine 2014; 1456-1462.**
630. Yago MD, Martínez de Victoria E, Mañas M. Capítulo 22: Métodos para la evaluación de la ingesta de alimentos. En Tratado de Nutrición Ángel Gil. Tomo II. 2º Edición. Editorial Médica Panamericana 2010.
631. Yan L, Daviglus M, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A, Garside D et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. JAMA 2006; 295: 190-198.
632. **Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL and Wu XT. Overweight, obesity and cancer gastric risk: results from meta-analysis of cohort studies. European Journal of cancer 2009; 45: 2867-2873.**
633. **Yanovski S, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. JAMA 2014; 311(1): 74-86.**
634. Yeo GSH. The role of the FTO (Fat Mass and Obesity Related) locus in regulating body size and composition. Mol Cell Endocrinol 2014; 397:34-41.
635. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D and Montzoros C. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86(9):4434-4439.
636. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217–39.
637. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance,

- and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):972.
638. <sup>2</sup>Yudkin JS, Coppack SW, Bulmer K, Rawesh A, Mohamed-Ali V. Lack of evidence for secretion of plasminogen activator inhibitor-1 by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Thromb Res.* 1999; 96:1–9
639. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- 640. Zeng R, Xu CH, Wang YL and Wang M. Association of leptin levels with pathogenic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(8): 817-23**
641. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Frank MS. Abdominal obesity and the risk of all cause cardiovascular and cancer mortality. Sixteen years of follow up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-1667.
642. Zhang Yiyang, Proenca Ricardo, Maffel Margherita, Barone Marisa, Leopold Lori and Friedman Jeffrey M. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- 643. Zhang N, Yuan C, Li Z, Li J, Li X, Li C and Wang SR. Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin /obestatin ratio with respect to obesity. *Am J Med Sci* 2011; 34(1): 48-55**
- 644. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLOS One* 2014; 9 (6): e100489**
- 645. Zhang YY, Liu W, Zhao TY and Tian HM. Efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in managing overweight and obesity: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Nutr Health Aging* 2017; 21 (2): 187-192.**
646. Zhao L, Fu Z, WU J, Aylor KW, Barret EJ, Cao W and Lui Z. Inflammation induced microvascular insulin resistance is an early event in diet-induced obesity. *Clinical Science* 2015; 129: 1025-1036.

647. Zheng H, Patterson L, Rhodes C, Louis G, Skibicka K, Grill H et al. A potential role for hypothalamomedullary POMC projections in leptin-induced suppression of food intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298, R720–R728.
648. **Zhu J, Su X, Li G, Chen J, Tang B, Yang Y. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arc Med Sci.* 2014; 10(5): 855-862**
649. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 63:3136–314



## Anexos

---



# Anexo 1:

## Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

---

### **ENSAYO CLÍNICO DOBLE-CIEGO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 SOBRE DIFERENTES MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN SUJETOS CON OBESIDAD**

Promotores del estudio: Consorcio CENIT-HIGEA

#### **1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?**

El Servicio de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario La Paz de Madrid, llevará a cabo un estudio de investigación clínica, al que le invitamos a participar, para comprobar los beneficios del consumo de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la obesidad.

En los últimos años se está trabajando en la elaboración de alimentos funcionales, que son aquellos alimentos enriquecidos con algunos ingredientes (obtenidos a partir de fuentes naturales como plantas, frutas, pescado, carne, etc.) capaces de proporcionar un beneficio para la salud.

El objetivo fundamental del estudio es valorar el efecto de los ácidos grasos omega 3 en una población con obesidad, y se basa en la posibilidad de reducir el proceso de inflamación que acompaña a la obesidad y además mejorar el perfil lipídico y por tanto el riesgo cardiovascular global además de valorar su probable efecto sobre la saciedad y la depresión.

En este estudio se prevé que participen 60 personas (20 hombres y 40 mujeres), seleccionados desde la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital la Paz, bajo la aprobación del Comité de Ética, distribuidos en dos grupos de trabajo. Un grupo recibirá 2 botellas de aceite que contienen ácidos

grasos omega 3 y el otro grupo las mismas botellas pero de aceite de oliva (placebo). Además a ambos grupos se les diseñará una dieta hipocalórica adaptada a sus necesidades y se le darán pautas de actividad física, para promover la reducción de peso.

Antes de tomar la decisión de participar o no, debe de comprender el motivo de la investigación y lo que implica. Debe leer detenidamente este documento y consultar con el responsable o alguien del equipo del proyecto de investigación para aclarar cualquier duda que se le plantee.

## **2. ¿Como se realiza el estudio?**

### **2.1 Tratamiento que se administra**

El tratamiento consistirá en consumir diariamente durante 8 semanas 5ml/día del aceite asignado que se tomará acompañado de cualquiera de las comidas del día (desayuno/comida/cena). Es muy importante que tome exactamente la cantidad diaria que le solicitamos. Deberá hacerlo como si se tratara de una medicina puesto que, como tal, es posible que no sea beneficiosa si se toma en grandes cantidades o, al revés, si se toma menos de lo recomendado, no produce efecto. Si no puede consumir la cantidad total prescrita lo notificará a su médico.

### **2.2 Metodología empleada**

El estudio durará 8 semanas. En la primera parte del estudio deberá visitar a su médico (visita de selección o Visita 0), quien le explicará el estudio y responderá a sus dudas acerca de él. Si se confirma que cumple los criterios para participar en el estudio, tras su asentimiento y la obtención del consentimiento informado, podrá hacerlo.

Una vez que confirme su participación en el estudio en la Visita 1 se le asignará un código por un método de azar (electrónicamente) y, ni usted ni su médico



sabrán si esta recibiendo botellas de aceite con omega 3 o placebo a partir de ese momento.

En la Visita 1 además de realizar un análisis sanguíneo, se le valorará:

- Su tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- Se le medirá el peso, la altura, la circunferencia del brazo, la circunferencia de la cintura, y se tomarán medidas de composición corporal mediante la técnica de impedancia bioeléctrica.
- Se recogerá información acerca de sus hábitos y frecuencia de consumo de alimentos así como de su actividad física.
- En cada visita se le facilitarán algunos diarios que deberá rellenar y entregar en la siguiente consulta:
  - un diario para que registre el día de la ingesta del producto y cualquier síntoma extraño que experimente
  - un diario donde registrará durante 3 días su alimentación (esto hay que hacerlo cada mes).
  - Un diario donde recogerá el número de horas que dedica a diferentes actividades a lo largo del día, en 2 días de la semana (uno de ellos de fin de semana).

También deberá realizarse una DEXA esta es una técnica que permite determinar el contenido de grasa corporal a través de la emisión de bajas dosis de radiación, siendo capaz de diferenciar entre masa grasa y masa magra.

Se le indicará que tome 5ml/día del aceite que nosotros le proporcionaremos acompañando cualquiera de las comidas del día. Para ello deberá recogerlo con la jeringa graduada que también le entregaremos

Se le instruirá para el seguimiento de una dieta hipocalórica ajustándose a sus necesidades.

Se le concertarán las próximas 2 consultas (visitas 2, 3) para que complete las 8 semanas de estudio

En todas las visitas, tendrá que entregar los diarios que les fueron facilitados para registrar las informaciones de la administración del tratamiento, ingesta alimentaria y actividad física. Además el investigador o las personas designadas para ello, revisarán los registros rellenos, le tomarán medidas de peso, altura, circunferencia de la cintura, y composición corporal medido mediante la técnica de impedancia bioeléctrica. Además se realizará un cuestionario que evalúa la motivación-saciedad producida por el consumo del producto que se le haya asignado y se realizarán los análisis sanguíneos rutinarios que están previstos en las revisiones.

Las fechas concertadas para cada visita se le indicarán antes de comenzar el estudio. Además se le recordará que deberá rellenar y entregar los cuestionarios facilitados en la visita anterior.

Se evaluará la eficacia del producto mediante los parámetros de inflamación medidos en sangre al inicio y final del estudio. Se valorarán los cambios en sus parámetros de composición corporal (Peso, Índice de Masa Corporal, Masa grasa...), así como cambios en otros parámetros bioquímicos como el perfil lipídico, parámetros de estrés oxidativo, la sensación de saciedad y motivación de la dieta con el aceite asignado, la adherencia y tolerancia al consumo del aceite.

Una vez que se conozcan los resultados de este estudio, se utilizarán para redactar un documento relativo a su valor que se publicará en una revista médica. Su nombre nunca aparecerá en las publicaciones.

### **3. ¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?**

#### **3.1 Beneficios**

Se considera que el consumo de ácidos grasos omega 3 puede ser beneficioso para usted ya que podría mejorar la prevención y el tratamiento de la obesidad, ya que podrían ayudar a reducir la inflamación, promover la movilización de la grasa corporal y a reducir su acumulación. Al mismo tiempo, los ácidos grasos

omega 3 podrían disminuir el riesgo cardiovascular por favorecer la mejora del perfil lipídico, así como de algunos parámetros indicadores de oxidación. Sin embargo, debe saber que es posible no obtener los resultados esperados.

### **3.2 Riesgos**

La seguridad de los ácidos grasos omega 3 ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos. Las reacciones adversas son mínimas y las más frecuentes son las digestivas (dispepsia, náuseas, molestias abdominales, gastritis y diarrea), que aparecen en un porcentaje muy bajo de pacientes.

Debe saber que las pruebas a las que será sometido a lo largo del estudio no supondrán ningún riesgo para su salud. Es posible, que al realizar las extracciones de sangre, pueda aparecer algún síntoma inflamatorio con enrojecimiento, dolor, en ocasiones un pequeño hematoma que suele ser transitorio. La dosis de radiación que requiere la DEXA para la valoración de la composición corporal es muy inferior a la utilizada para hacerse una radiografía.

### **4. Su participación es voluntaria**

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico. Su participación es voluntaria. Debe saber que en cualquier momento puede decidir abandonar su participación, comunicándoselo a su médico sin tener que dar ninguna razón. En este caso, se le preguntará si su decisión está relacionada con algún acontecimiento adverso. Tanto si no quiere participar como si abandona el estudio, será tratado según la práctica clínica habitual.

Su médico también podrá retirarle de este estudio si así lo creyera conveniente; también por no acudir a las visitas previstas o por no tomar el suplemento como se le haya indicado.

### **5. Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal**

#### **5.1 Confidencialidad y revisión de documentos**

Comprende y consiente que con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de la universidad y

eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieran (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada bajo condiciones de seguridad, con el propósito de determinar los resultados del estudio. Estos podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Sus datos podrán ser transferidos a otros países fuera de la Unión Europea (EEUU), garantizando la protección de dicha información incluso en aquellos países cuya legislación es menos restrictiva que la española. Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. Si sus datos son usados para otros objetivos, primero se disociarán; es decir, toda la información que permita identificarle se eliminará y sólo se procesará de forma que no se pueda conocer su identidad. De acuerdo con la ley vigente tiene derecho al acceso de sus datos personales; así mismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

## **6. Información que debes saber**

### **6.1 Seguro**

De acuerdo con la Legislación Española vigente, este tipo de estudio no requiere de ningún seguro que proporcione cobertura frente a eventuales adversidades ya que se trata de un producto ya comercializado.

### **6.2 modo de compensación económica**

Además de los beneficios potenciales esperados para su salud, se le compensarán los viajes y desplazamientos y los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que le haya podido ocasionar el hecho de acudir a las diferentes visitas del estudio, justificando dichos gastos con las facturas oportunas.

### 6.3 Información adicional

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras está participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que quiera hacer tras leer este documento, por favor diríjase a:

<i>Nombre del estudio</i>	<i>Ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado para evaluar las propiedades saludables de un aceite rico en diglicéridos en mujeres con sobrepeso/obesidad.</i>
<i>Nombre del médico</i>	<i>Dra. Carmen Gómez Candela</i>
<i>Dirección</i>	<i>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz (Madrid)</i>
<i>Teléfono</i>	<i>917277203</i>

Se entregará copia de esta información del consentimiento firmado y fechado

### FORMULARIO DE ASENTIMIENTO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

#### Declaración del paciente

Yo, ....., he recibido información sobre este estudio de investigación. He sido informado de los procedimientos que debo seguir y los posibles riesgos y beneficios que puedo experimentar como resultado de mi participación en él. He leído la descripción de esta investigación (o la traducción a un idioma que comprendo) y he tenido la oportunidad de

formular preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que ello suponga una pérdida de los beneficios a los que, de otro modo, pudiera tener derecho. Puedo ponerme en contacto con la Dra. Carmen Gómez Candela en cualquier momento para hacerle preguntas sobre este estudio. Finalmente confirmo mi participación en el estudio.

---

Nombre del participante

---

Firma del participante

---

Fecha

---

Nombre de la persona que dirige  
la conversación sobre el consentimiento  
informado

---

Firma de la persona que dirige  
la conversación sobre el consentimiento  
informado

---

Fecha

# Anexo 2:

## Cuestionario de Frecuencia de consumo

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS				
Nº DE PROTOCOLO:		INICIALES:		
VISITA:		FECHA:		
<b>Señale la frecuencia con la que consume las raciones indicadas de cada uno de los grupos de alimentos prestando especial atención a los alimentos especificados, especificando cuantas veces los toma por día, semana o mes.</b>				
ALIMENTOS	NUNCA	AL DIA	A LA SEMANA	AL MES
<b>Cereales:</b> Pan (3 rodajas, 75 g) Pasta (60 g en crudo) Arroz (60 g en crudo) Patata (1 unidad, 150 g) Cereales desayuno (30 g) Galletas Maria (4-6 unidades) Otros				
<b>Legumbres</b> (1 plato)				
<b>Frutas</b> (1 pieza o ración)				
<b>Verduras y hortalizas crudas</b> (un plato o ración)				
<b>Verduras y hortalizas cocinadas</b> (un plato o ración)				
<b>Carnes</b> (Un plato o ración de 100-150 gr)				
<b>Pescados</b> (Un plato o ración de 100-150 gr)				
<b>Huevos</b> (uno)				
<b>Lácteos:</b> Leche (un vaso) Otros lácteos (queso 40g, yogur 125g)				
<b>Lípidos y aceites</b> (Una cucharada sopera o porción individual)				
<b>Dulces</b> (bollería 1, chocolate 30 g...)				
<b>Frutos secos</b>				
<b>Bebidas alcohólicas</b>				
Vaso de vino (100 cc)				
Cerveza (1 jarra/tercio, 330 cc)				
<b>Bebidas no alcohólicas</b>				
<b>Agua</b>				

<b>Otros</b> (Precocinados, Salsas, Snacks...)				
--	--	--	--	--



# Anexo 3:

## Cuestionario de registro del consumo de alimentos de 3 días

CUESTIONARIO DE REGISTRO DEL CONSUMO DE ALIMENTOS DE 3 DÍAS	
Nº DE PROTOCOLO:	INICIALES:
VISITA:	FECHA:
<p><b>INSTRUCCIONES:</b></p> <p>En el presente cuestionario se deben anotar <b>todos los alimentos, bebidas, suplementos, dietéticos y preparados</b> consumidos durante el plazo de <b>tres días</b>, uno de los cuales debe ser de fin de semana.</p> <p>Para cada día dispone de dos hojas, la primera para anotar los alimentos consumidos por la mañana y la segunda para anotar los alimentos tomados por la tarde. Se deben registrar todos los alimentos, bebidas y preparados, sin olvidar aquellos que hayan sido tomados entre horas: cafés, cervezas, aperitivos, comprimidos, soluciones, golosinas.... No olvide los vasos de agua o de otras bebidas tomados en la comida o entre comidas.</p> <p>En la <b>primera columna</b> de cada hoja se deberán apuntar: la hora de comienzo y finalización de la comida, el lugar (casa, cafetería, restaurante...) y el menú global, indicando el modo de cocinado de los alimentos (patatas fritas, filete a la plancha...).</p> <p>En la <b>segunda columna</b> se detallarán todos los ingredientes de cada una de las comidas del día, aportando el máximo número de datos que sea posible, sobre los alimentos consumidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indique, en caso de tenerla la marca comercial.</li> <li>- Especifique si el alimento es normal, bajo en calorías o enriquecido. Por ejemplo si la leche es entera, desnatada o semidesnatada o el yogurt entero, desnatado o enriquecido.</li> <li>- Tipo de queso: en porciones, manchego, roquefort....</li> <li>- Tipo de aceite (oliva, girasol...).</li> <li>- Mantequilla o margarina.</li> <li>- Pan blanco, integral o de molde.</li> </ul> <p>En la <b>última de las columnas</b> se debe indicar la cantidad de cada alimento que se ha tomado con la mayor precisión posible. Los mejores resultados se obtienen por pesada de cada uno de los productos consumidos, indicando si el alimento ha sido pesado en crudo o cocinado, y no olvide descontar o anotar como sobras los restos que deje sin consumir. En caso de que sea imposible proceder a pesar los alimentos, especifique la cantidad en medidas caseras: vasos, tazas, cucharadas...., por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bebidas: las cantidades se pueden expresar en vasos, tazas, copas... de no disponer de medidas de volumen.</li> <li>- Sopas, caldos o purés: emplee tazas o platos (grande, mediano o pequeño).</li> <li>- Carnes, pescados, verduras, hortalizas y frutas: estime la cantidad consumida teniendo en cuenta la cantidad comprada y el número de piezas o porciones que entraron en la compra. De no tener estos datos indique número y tamaño de las porciones consumidas.</li> <li>- Legumbres: considere el tamaño del envase del que se partía y divídalo entre el número de raciones resultantes en el caso de que fueran todas iguales. O bien señale el tamaño aproximado de la ración indicando número de cucharadas o cazos servidos, tamaño del plato...</li> <li>- Aceite: indique el número y tipo de cucharadas (sopas, postre o café) añadidas a los guisos. En el caso de la fritura, reste las cucharadas que quedaron en la sartén, de las echadas al comenzar el proceso de fritura y reparta la cantidad resultante entre el número de piezas fritas, o entre el número de comensales, en el caso de que todos tomaran igual cantidad de alimentos.</li> <li>- Salsas o azúcar: apunte el número de cucharadas, su tamaño y si son rasas o colmadas. Para las salsas especifique si se tomaron o se dejaron, total o parcialmente, en el plato.</li> <li>- Pan: indique número de rebanadas o trozos y tamaño aproximado de las porciones consumidas.</li> </ul>	

- Embutidos: anote el número de lonchas y su grosor.
- En los alimentos precocinados, indique la marca y adjunte la composición, en caso de tenerla.
- En el caso de preparados, suplementos o dietéticos indique el número de comprimidos, sobres, cucharadas... y la marca. De ser posible adjunte una fotocopia de la composición.

## Anexo 4:

# Registro de trasgresiones dietéticas

---

Anexo 4: Registro de trasgresiones dietéticas	
Semana ____ del estudio	
	Trasgresiones: Alimentos, cantidades o cocinado de los mismos
<b>Lunes</b>	
<b>Martes</b>	
<b>Miércoles</b>	
<b>Jueves</b>	
<b>Viernes</b>	
<b>Sábado</b>	
<b>Domingo</b>	
<b>Total</b>	

## Anexo 4:

# Cuestionario de hábitos de vida

---

CUESTIONARIO DE HÁBITOS					
Señale con una cruz la frecuencia con la que ha realiza cada actividad indicada durante los últimos 3 meses.					
ACTIVIDAD	NUNCA	POCAS VECES	ALGUNA VEZ	MUCHAS VECES	SIEMPRE
1. Cocino con poco aceite (o digo que pongan lo mínimo)					
2. Como verduras					
3. Como fruta					
4. Como ensalada					
5. Como la carne y el pescado a la plancha o al horno (no frito)					
6. Como carnes grasas					
7. Cambio mucho de comidas (carne, pescado, verduras...)					
8. Consumo alimentos ricos en fibra (cereales, legumbres,...)					
9. Tomo alimentos frescos en vez de platos precocinados					
10. Si me parece tomar algo me controlo y espero a la hora					
11. Me doy cuenta al cabo del día si comí en exceso o no					
12. Al elegir en un restaurante tengo en cuenta si engorda					
13. Como lo que me gusta y no estoy pendiente de si engorda					

14. Me sirvo la cantidad que quiero y no miro si es mucho o poco					
15. Reviso las etiquetas de los alimentos para saber que contienen					
16. Miro en las etiquetas de los alimento cuantas calorías tienen					
17. Si pico, tomo alimentos bajos en calorías (fruta, agua...)					
18.Si tengo hambre, tomo tentempiés de pocas calorías					
19. Las bebidas que tomo son bajas en calorías					
20. Como pasta (macarrones, pizzas, espaguetis...)					
21. Como carne (pollo, ternera, cerdo...)					
22. Como pescado (blanco, azul...)					
23. Como féculas (arroz, patatas...)					
24. Como legumbres (lentejas, garbanzos, habas...)					
25. Como postres dulces					
25. Como alimentos ricos en azúcar (pasteles, galletas...)					
27. Como frutos secos (pipas, cacahuètes, almendras...)					
28. Tomo bebidas azucaradas (coca-cola, batidos, zumos...)					
29. Picoteo si estoy bajo de ánimo					
30. Picoteo si tengo ansiedad					

31. Cuando estoy aburrido/a me da hambre					
32. Realizo un programa de ejercicio físico					
33. Hago ejercicio regularmente					
34. Saco tiempo cada día para hacer ejercicio					
	Nunca	Una vez al mes	Una vez en semana	Varias veces en semana	A diario
35. Tomo bebidas de baja graduación alcohólica (cerveza, vino)					
36. Tomo bebidas de alta graduación alcohólica					
	Mala	Regular	Buena	Muy buena	Excelente
37. Creo que mi dieta es					

# Anexo 6.

## Cuestionario internacional de actividad física

---

### INSTRUCCIONES

Con este cuestionario queremos conocer la actividad física que usted realiza en su vida diaria. Las preguntas se refieren al tiempo que usted ha dedicado a la práctica de actividad física en los *últimos 7 días*. Por favor, responda aunque usted no se considere una persona activa. El test incluye preguntas sobre la actividad que ha realizado en el trabajo, para desplazarse de un sitio a otro, como parte del trabajo que realiza en su casa, y en su tiempo libre de ocio, ejercicio o deporte.

Se entiende por actividad física *vigorosa* la que requiere un esfuerzo físico fuerte y le hace respirar de forma mucho más intensa de lo normal.

Se entiende por actividad física *moderada* la que requiere un esfuerzo moderado y le hace respirar algo más fuerte de lo normal.

Para contestar a las preguntas, piense solamente en aquellas actividades que usted hizo, por lo menos, *durante 10 minutos* de forma continuada.

1. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, cargar, ejercicio aeróbico o pedalear en bicicleta rápidamente?

-----días

☐ Ninguna actividad física vigorosa → Pase a la pregunta 3

2. En los días que ha realizado actividad física vigorosa, ¿cuánto tiempo ha dedicado a ella?

----- minutos por día

3. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó usted actividad física moderada como cargar objetos ligeros, montar en bicicleta a paso normal o jugar a dobles de tenis? Por favor, no incluya aquí el hecho de caminar.

-----días

☐ Ninguna actividad física moderada → Pase a la pregunta 5

4. En los días que ha realizado actividad física moderada, ¿cuánto tiempo ha dedicado a ella?

----- minutos por día

5. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días ha caminado usted, por lo menos, durante 10 minutos seguidos?

-----días

☐ No caminó → Pase a la pregunta 7

6. En los días que usted ha caminado durante más de 10 minutos, ¿por cuánto tiempo en total lo hizo?

----- minutos por día

7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó usted sentado en un día? Incluya aquí el tiempo que ha estado leyendo, estudiando, sentado en el trabajo, viendo la televisión o descansando.

----- minutos por día



# Anexo 7: Inventario de depresión de Beck

---

Versión norteamericana del inventario de depresión de Beck	
1)	
<input type="radio"/>	No me siento triste.
<input type="radio"/>	Me siento triste.
<input type="radio"/>	Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.
<input type="radio"/>	Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.
2)	
<input type="radio"/>	No estoy particularmente desanimado con respecto al futuro.
<input type="radio"/>	Me siento desanimado con respecto al futuro.
<input type="radio"/>	Siento que no puedo esperar nada del futuro.
<input type="radio"/>	Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.
3)	
<input type="radio"/>	No me siento fracasado.
<input type="radio"/>	Siento que he fracasado más que la persona normal.
<input type="radio"/>	Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.
<input type="radio"/>	Siento que como persona soy un fracaso completo.
4)	
<input type="radio"/>	Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes .
<input type="radio"/>	No disfruto de las cosas como solía hacerlo.
<input type="radio"/>	Ya nada me satisface realmente.
<input type="radio"/>	Todo me aburre o me desagrada.
5)	

<input type="radio"/>	No siento ninguna culpa particular.
<input type="radio"/>	Me siento culpable buena parte del tiempo.
<input type="radio"/>	Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
<input type="radio"/>	Me siento culpable todo el tiempo.
<b>6)</b>	
<input type="radio"/>	No siento que esté siendo castigado.
<input type="radio"/>	Siento que puedo estar siendo castigado.
<input type="radio"/>	Espero ser castigado.
<input type="radio"/>	Siento que estoy siendo castigado.
<b>7 )</b>	
<input type="radio"/>	No me siento decepcionado en mí mismo.
<input type="radio"/>	Estoy decepcionado conmigo.
<input type="radio"/>	Estoy harto de mi mismo.
<input type="radio"/>	Me odio a mi mismo.
<b>8 )</b>	
<input type="radio"/>	No me siento peor que otros.
<input type="radio"/>	Me critico por mis debilidades o errores.
<input type="radio"/>	Me culpo todo el tiempo por mis faltas.
<input type="radio"/>	Me culpo por todas las cosas malas que suceden.
<b>9 )</b>	
<input type="radio"/>	No tengo ninguna idea de matarme.
<input type="radio"/>	Tengo ideas de matarme, pero no las llevo a cabo.
<input type="radio"/>	Me gustaría matarme.
<input type="radio"/>	Me mataría si tuviera la oportunidad.
<b>10 )</b>	
<input type="radio"/>	No lloro más de lo habitual.

<input type="radio"/>	Lloro más que antes.
<input type="radio"/>	Ahora lloro todo el tiempo.
<input type="radio"/>	Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca aunque quisiera.
<b>11 )</b>	
<input type="radio"/>	No me irrito más ahora que antes.
<input type="radio"/>	Me enoja o irrito más fácilmente ahora que antes.
<input type="radio"/>	Me siento irritado todo el tiempo.
<input type="radio"/>	No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.
<b>12 )</b>	
<input type="radio"/>	No he perdido interés en otras personas.
<input type="radio"/>	Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.
<input type="radio"/>	He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.
<input type="radio"/>	He perdido todo interés en los demás.
<b>13 )</b>	
<input type="radio"/>	Tomo decisiones como siempre.
<input type="radio"/>	Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.
<input type="radio"/>	Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.
<input type="radio"/>	Ya no puedo tomar ninguna decisión.
<b>14 )</b>	
<input type="radio"/>	No creo que me vea peor que antes.
<input type="radio"/>	Me preocupa que esté pareciendo avejentado (a) o inatractivo (a).
<input type="radio"/>	Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen parecer inatractivo (a)..
<input type="radio"/>	Creo que me veo horrible.
<b>15 )</b>	
<input type="radio"/>	Puedo trabajar tan bien como antes.
<input type="radio"/>	Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.

<input type="radio"/>	Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.
<input type="radio"/>	No puedo hacer ningún tipo de trabajo.
<b>16 )</b>	
<input type="radio"/>	Puedo dormir tan bien como antes.
<input type="radio"/>	No duermo tan bien como antes.
<input type="radio"/>	Me despierto 1 ó 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
<input type="radio"/>	Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme
<b>17 )</b>	
<input type="radio"/>	No me canso más de lo habitual.
<input type="radio"/>	Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.
<input type="radio"/>	Me canso al hacer cualquier cosa.
<input type="radio"/>	Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.
<b>18 )</b>	
<input type="radio"/>	Mi apetito no ha variado.
<input type="radio"/>	Mi apetito no es tan bueno como antes.
<input type="radio"/>	Mi apetito es mucho peor que antes.
<input type="radio"/>	Ya no tengo nada de apetito.
<b>19 )</b>	
<input type="radio"/>	No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.
<input type="radio"/>	Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estomago o constipación.
<input type="radio"/>	Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.
<input type="radio"/>	Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.
<b>20 )</b>	
<input type="radio"/>	No he notado cambio reciente de mi interés por el sexo.
<input type="radio"/>	Estoy interesado por el sexo de lo solía estar.
<input type="radio"/>	Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.

<input type="radio"/>	He perdido por completo mi interés por el sexo.
-----------------------	---



